

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 66

Dyspnées Paroxystiques
et
Perfusions veineuses d'A.C.T.H.

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 22 JUILLET 1958

PAR

Roland GROSJEAN

Elève de l'école du service de santé militaire

né le 30 août 1929, à Belfort (Territoire)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse

MM. BOULET professeur *président*

PAGÈS, Professeur.

JANBON, Professeur

MIROUZE, Agrégé.

} *Assesseurs.*

IMPRIMERIE PAUL DEHAN

MONTPELLIER

1958

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 66

Dyspnées Paroxystiques et Perfusions veineuses d'A.C.T.H.

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 22 JUILLET 1958

PAR

Roland GROSJEAN

Elève de l'école du service de santé militaire

né le 30 août 1929, à Belfort (Territoire)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse

MM. BOULET professeur *président*.

PAGÈS, Professeur.

JANBON, Professeur.

MIROUZE, Agrégé.



} *Assesseurs.*

IMPRIMERIE PAUL DEHAN

MONTPELLIER

1958

PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs honoraires

MM. VILLARD, L. RIMBAUD, BOUDET,

EUZIERE, *doyen honoraire*, J. DELMAS, MARGAROT, PECH, BAUMEL, CARRIEU.

Professeurs

• Chaires

Anatomie
Histologie
Physiologie
Physiologie appliquée et pharmacodynamie.....
Chimie biologique médicale et toxicologie.....
Physique médicale.....
Anatomie pathologique et hématologie.....
Microbiologie et virologie
Hist. naturelle méd., parasitol. et méd. exotique...
Pathologie et thérapeutique générales
Pathologie expérimentale.....
Thérapeutique et clinique des maladies infectieuses.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....
Hygiène
Médecine légale et médecine sociale.....
Technique opératoire et chirurgie expérimentale....
Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales....
Pathologie et clinique propédeutique médicales.....
Clinique médicale

Clinique chirurgicale.....

Clinique obstétricale.....
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1^{er} âge.....
Clinique de dermatologie et syphiligraphie.....
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....
Clinique urologique.....
Clinique gynécologique.....
Clinique ophtalmologique.....
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale...
Clinique pneumo-phthisiologique.....
Clinique rhumatologique.....
Carcinologie.....
Electro-radiologie

Professorat à titre personnel

Histologie

Professeurs sans chaire

Bactériologie.....

MM. LAUX.
TURCHINI, *assesseur*.
HÉDON.
LOUBATIÈRES.
CRISTOL.
BÉNÉZECH.
CAZAL.
CARRÈRE.
HARANT.
PAGÈS.
PASSOUANT.
JANBON.
BERT.
BOUCOMONT.
FOURCADE.
LAPEYRIE.
MOURGUE-MOLINES.
PUECH.
GIRAUD, *doyen*.
BOULET.
LAPEYRE.
AIMES.
CADERAS DE KERLEAL.
LAFON.
CHAPTAL.
P. RIMBAUD.
ETIENNE.
TRUC.
G. ROUX.
DEJEAN.
TERRACOL.
VIDAL.
SERRE.
LAMARQUE.
BÉTOULIÈRES.

GRANEL.

RENOUX (*détaché*).

Maîtres de conférences agrégés et agrégés en exercice

MM.

Anatomie..... GUERRIER,
m. de c. agr.
Physiologie..... MACABIES *m. de c. agr.*
Bactériologie..... J.J. ROUX, *m. de c. agr.*
Parasitologie..... RIOUX, *m. de c. agr.*
Médecine..... BALMÈS, *agr.*
— BERTRAND, *agr.*
— LATOUR, *m. de c. agr.*
— MIROUZE, *agr.*

MM.

Chirurgie..... JOYEUX, *agr.*
— NÈGRE, *agr.*
— ROMIEU, *m. de c. agr.*
— MARCHAL, *agr.*
Obstétrique DURAND, *agr.*
Pédiatrie et
puériculture..... JEAN, *agr.*
Ophtalmologie VIALLEFONT, *agr.*
Neuro-chirurgie..... GROS, *agr.*

Chargé de cours à titre permanent

Obstétrique

COLL DE CARRERA,
agrégé libre.

Enseignements complémentaires

Des conférences annexes régulières renforcent l'enseignement de base de ces diverses disciplines. D'autres assurent des enseignements complémentaires (embryologie, sérologie, chirurgie de la tuberculose, clinique gastro-entérologique, cardiologie, médecine exotique, anesthésiologie, odonto-stomatologie, médecine du travail, biologie de l'éducation physique, etc...).

A MON PÈRE

A MA MÈRE

qu'ils trouvent ici le témoignage de
ma reconnaissance et de mon affection
filiales.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MA GRAND'MÈRE

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

R. G.

A TOUS NOS MAITRES
de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux
de Montpellier

A TOUS NOS MAITRES
de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux
de Lyon

A NOS MAITRES
de l'Hôpital Militaire Desgenettes

A NOS SUPÉRIEURS HIÉRARCHIQUES
de l'Ecole du Service de Santé Militaire
A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT DELTOUR

A TOUS MES CAMARADES
de l'Ecole du Service de Santé Militaire

R. G.

INTRODUCTION

On ne peut lire un traité de Clinique Médicale sans y voir, à tout instant, parler de la thérapeutique par les hormones cortico-surrénales. C'est qu'à l'heure actuelle, les indications de ces hormones se sont fort justement étendues, et on les emploie dans de multiples affections.

Le champ d'action des stéroïdes s'étend chaque jour davantage, à mesure que l'on sait mieux utiliser ces hormones.

Nous avons pu suivre, avec mon maître, M. le professeur BOULET et M. le professeur agrégé MIROUZE, plusieurs malades porteurs d'insuffisance respiratoire chronique avec paroxysmes dyspnéiques, et chez lesquels les perfusions veineuses d'A.C.T.H. nous ont donné d'excellents résultats.

Cette dernière indication des perfusions veineuses d'A. C. T. H. est assez mal connue. Nous nous proposons de l'étudier dans la première partie de ce travail.

Mais, inversement, les perfusions d'A. C. T. H., par un processus d'allergie, sont susceptibles elles-mêmes de déclencher des dyspnées paroxystiques. Ces accidents sont bien connus ; ils sont aussi fréquents, et c'est ce qui en fait leur importance.

Nous leur consacrerons la deuxième partie de cette étude.

Nous avons tracé les grandes lignes de notre travail que nous allons aborder selon le plan suivant :

PREMIÈRE PARTIE

TRAITEMENT DES DYSPNÉES PAROXYSTIQUES
PAR LES PERFUSIONS VEINEUSES D'A. C. T. H.

Chapitre I. — *Généralités sur l'A. C. T. H.*

Chapitre II. — *Principes généraux de l'utilisation
de l'A. C. T. H. par voie veineuse.*

Chapitre III. — *Utilisation des perfusions
d'A. C. T. H. dans le traitement des dysp-
nées paroxystiques.*

Chapitre IV. — *Accidents de la thérapeutique par
l'A. C. T. H.*

Chapitre V. — *Contre-indications de l'A. C. T. H.*

DEUXIÈME PARTIE

DYSPNÉES PAROXYSTIQUES PROVOQUÉES
PAR LES PERFUSIONS VEINEUSES D'A. C. T. H.

Chapitre I. — *Rappel sur la constitution de
l'A. C. T. H.*

Chapitre II. — *Nature des accidents allergiques
à l'A. C. T. H.*

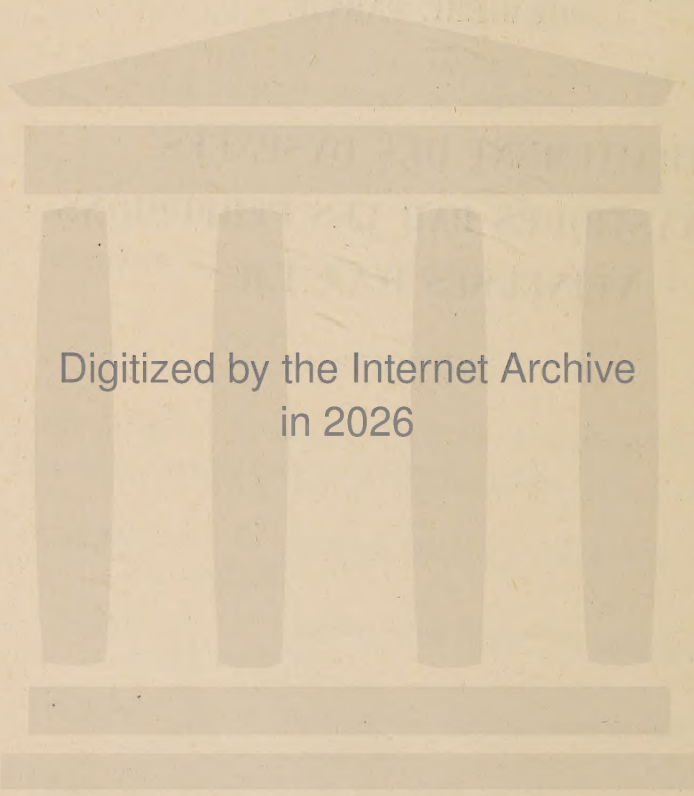
Chapitre III. — *Pathogénie des accidents allergi-
ques à l'A. C. T. H.*

Chapitre IV. — *Devenir des sujets allergiques à
l'A. C. T. H. et conséquences thérapeutiques.*

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

PREMIÈRE PARTIE

TRAITEMENT DES DYSPNÉES
PAROXYSTIQUES PAR LES PERFUSIONS
VEINEUSES D'A.C.T.H.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CHAPITRE I

Généralités sur l'A.C.T.H.

A. — Définition :

L'hormone surrénocorticotrope ou adrénocorticotrophique hormone ou A. C. T. H. est une hormone sécrétée par l'hypophyse ; elle stimule le cortex surrénal et spécialement la zone fasciculée, d'où émanent les II-oxycorticostéroïdes, et en particulier la cortisone. L'A. C. T. H. s'est peu à peu haussée à la place prépondérante qu'elle occupe aujourd'hui dans la thérapeutique.

B. — Origine dans l'organisme :

Tout le monde est unanimement d'accord aujourd'hui pour reconnaître que l'A. C. T. H. est sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse. Mais lorsqu'il s'agit de dire si ce sont les cellules basophiles ou les cellules acidophiles qui la sécrètent, les avis sont partagés. Pour certains, elle serait sécrétée par les cellules basophiles du lobe antérieur, ainsi que semble le démontrer son hypersécrétion dans l'adénome basophile de la maladie de Cushing, dont tous les symptômes sont exactement reproduits par injections massives de cette hormone (L. DE GENNES, P. SAVY).

Pour d'autres, au contraire, l'A. C. T. H. serait sécrétée par les cellules acidophiles qui sécrètent également la somatotrophine et la lutéotrophine (ALBEAUX-FERNET).

C. — Extraction :

La matière première utilisée aujourd'hui est le lobe antérieur des hypophyses prélevées sur des animaux de boucherie, avec des rendements d'ailleurs différents suivant l'espèce de ceux-ci. L'hypophyse de porc est la plus riche, mais elle constitue une matière première relativement rare en France. Aussi l'extrait-on généralement de l'hypophyse de mouton, moins riche, mais plus abondante. On peut également l'extraire d'hypophyses de bœuf, de baleine, etc...

D. — Nature chimique :

La corticostimuline est un polypeptide complexe, de poids moléculaire voisin de 23.000, soluble dans l'eau physiologique et dans l'eau distillée, surtout au voisinage de pH³. Ces solutions sont très fragiles, mais par contre l'A. C. T. H. peut être conservée pendant très longtemps à l'état de parfaite dessiccation et ainsi elle reste stable pendant des années.

La structure de l'A. C. T. H. est trop complexe pour qu'on puisse espérer en réaliser la synthèse dans un très prochain avenir. L'Université de Californie, cependant, a annoncé en 1955 que C. H. LI a pu déterminer la structure moléculaire complète de l'A. C. T. H. Elle comporterait une chaîne de 39 amino-acides rangés dans un ordre défini. Après avoir étudié chacun des éléments de la chaîne, LI et son équipe l'ont disjointe en deux, formant ainsi deux nouveaux corps composés, l'un des 28 premiers éléments, l'autre des 11 derniers. La première partie de ces éléments semble posséder tous les effets.

biologiques de la molécule complète, et semble même dépourvue d'effets nocifs secondaires. « On peut donc penser que l'on pourra probablement séparer encore ces maillons de la chaîne en éléments secondaires, et que ceux-ci auront des effets différents. On pourrait alors réaliser à bon marché la synthèse exacte de l'A. C. T. H. qu'on extrait encore actuellement à partir des hypophyses animales, ce qui en rend le prix assez élevé. Il faudra encore de coûteuses recherches et plusieurs années peut-être avant d'arriver à cette synthèse ; les recherches du docteur Li ont déjà coûté 250.000 dollars et les glandes pituitaires de 360.000 moutons » (*Presse médicale*, 23 juillet 1955).

E. — Titrage. Présentation :

Les techniques de dosage de l'A. C. T. H. sont uniquement biologiques. La plus sensible, permettant de doser des quantités minimales d'A. C. T. H., est le test de Sayers. Celui-ci consiste à mesurer l'abaissement du taux des surrénales en acide ascorbique chez le rat hypophysectomisé, en pratiquant le dosage sur une première surrénale avant l'injection et sur la deuxième après celle-ci.

L'A. C. T. H. est livrée dans le commerce sous forme de poudre soluble dans l'eau distillée et dans l'eau physiologique en flacons contenant 25, 50 ou 100 mgr. L'activité de une unité d'A. C. T. H. correspond à celle de un milligramme de l'étalon international ; on peut ainsi en exprimer la posologie en unités ou en milligrammes, et avec les mêmes chiffres. L'hormone doit être conservée à basse température et de préférence à la glacière. La dissolution de la poudre dans l'eau physiologique doit être faite immédiatement avant l'injection et la solution ne peut être gardée plus de vingt-quatre heures sans perdre une partie de son activité.

L'A. C. T. H. s'utilise par voie sous-cutanée, intramusculaire ou en perfusions veineuses très lentes d'une solution diluée : ce dernier mode d'administration présentant, comme nous le verrons, de nombreux avantages.

F. — Avantages de l'A. C. T. H. sur la cortisone et ses dérivés :

L'A. C. T. H. présente dans l'ensemble les avantages suivants sur les autres corticoïdes :

— action plus rapide, qui se manifeste dès les premières heures, et indique son emploi dans les cas d'urgence ;

— elle ne provoque pas l'atrophie surrénalienne.

Mais, en revanche, elle présente divers inconvénients :

— la thérapeutique est plus onéreuse ;

— elle nécessite une sujétion pénible, due à la nécessité de faire deux à quatre piqûres par jour, ou une perfusion prolongée de quatre à douze heures ;

— possibilité de certains accidents d'intolérance ou de résistance acquise, et, peut-être, au bout d'un certain temps, d'un épuisement surrénal.

Cependant, l'A. C. T. H. fournit une arme de rechange puissante, et elle agit parfois dans certains cas où la cortisone n'agit pas.

CHAPITRE II

Utilisation de l'A.C.T.H. par voie veineuse : Principes généraux

L'administration d'A. C. T. H. exogène aide à maintenir dans l'organisme un taux convenable de corticoïdes surréniaux en sollicitant une sécrétion accrue de ceux-ci par le cortex surrénal, dans les cas où par suite d'agressions de nature diverses, une concentration importante est nécessaire pour rétablir l'équilibre physiologique.

Il semble donc naturel, pour cela de se placer dans les conditions les plus proches des conditions naturelles, et il est important qu'une stimulation importante, mais passagère, soit moins efficace qu'une stimulation constante et prolongée. C'est ce qui conduit à employer les petites doses continues d'A. C. T. H., ce qui ne peut être réalisé que par les perfusions lentes intra-veineuses.

Actuellement, nous avons en France une A. C. T. H. pure, ou presque pure, qui permet son emploi par voie veineuse.

Cependant, il n'en a pas toujours été ainsi, et c'est très progressivement que les perfusions veineuses d'A. C. T. H. sont entrées dans l'arsenal thérapeutique.

Les rapports de GORDON, de MANDEL et de SINGER en Amérique, ceux des auteurs Français, notamment de RIVOIRE, assurent une meilleure connaissance de cette voie d'introduction.

L'un des premiers, SAYERS et ses collaborateurs, en 1948, a décrit les effets métaboliques de l'A. C. T. H. en perfusions. Les doses étaient de 50 à 100 mgr. donnés dans une solution saline en demi-heure à une heure. Mais l'élévation du taux de l'hormone dans le plasma ne dure alors que deux heures.

Une telle rapidité d'action conduit alors GORDON à faire des perfusions lentes de douze heures. Cette méthode augmente la réponse de la chute des éosinophiles et de l'excrétion des stéroïdes urinaires ; réponse vingt fois plus forte quand on la compare à celle que produit la même dose en injection unique par voie intra-musculaire.

En clinique, actuellement, tous les auteurs sont d'accord pour souligner l'effet excellent de petites doses d'A. C. T. H. par la voie endoveineuse alors que le même effet nécessite, par la voie intra-musculaire, des quantités bien supérieures.

A. — Technique :

Tous les malades en traitement doivent être hospitalisés. Ils doivent de plus rester sous une surveillance attentive.

Tous les patients doivent être soumis à un régime strictement déchloruré, ou ne contenant approximativement que 2 grammes de chlorure de sodium par jour. L'hormone agit en effet sur la rétention du sodium. Son usage en dehors d'un régime strictement désodé aboutit à coup sûr à la rétention de l'eau et du sel et à la formation d'œdèmes. L'A. C. T. H. semble d'ailleurs douée d'un pouvoir un peu plus élevé que la cortisone dans la rétention de l'eau et du sel.

Il est recommandé de donner l'A. C. T. H. dans une solution de glucose à 5 %.

On ajoutera dans cette solution glucosée 0,2 % de chlorure de potassium. Il sera prudent, d'autre part, d'instaurer en cours de traitement un régime riche en potassium et d'adjoindre 2 ou 3 cgr. de chlorure ou de citrate de potassium, qui peut remplacer, bien qu'imparfaitement d'ailleurs, le goût du sel de cuisine au cours d'un régime sans sodium.

L'hormone agit, en effet, sur la fuite du potassium. Cette déperdition de potassium, qui s'oppose à la rétention de sodium par le jeu de la balance habituelle des électrolytes, peut parfois entraîner une asthénie profonde, des douleurs musculaires et des altérations électrocardiographiques.

Pour une perfusion de vingt heures, il faut faire passer 1 à 2 litres de solution. Pour une perfusion de huit à douze heures, 1/2 litre à 1 litre sont suffisants.

Pour éviter les thromboses veineuses locales, nous avons l'habitude d'utiliser l'héparine, que nous ajoutons, à titre préventif, au liquide de perfusion.

A la Clinique médicale « A » nous avons coutume de fixer la sonde en polythène dans une veine du pli du coude. Il faut une asepsie rigoureuse.

Les doses d'A. C. T. H. à employer varient entre 15 et 25 mgr.

B. — Surveillance du traitement :

— On surveillera les points d'injection.

— Il est nécessaire de prendre la tension artérielle et le poids du sujet tous les jours ou tous les deux jours.

— On notera la température, le pouls, la diurèse, et on recherchera l'apparition de certains signes cliniques, tels que l'œdème des chevilles et de la face,

et on s'inquiètera du tonus général et de l'état psychique.

— On demandera périodiquement certains examens complémentaires tels que vitesse de sédimentation, électrocardiogramme. On dépistera une hyperglycémie, une hypokaliémie, une augmentation de la coagulation du sang.

— Des médications adjuvantes seront parfois nécessaires : diurétiques mercuriels ou chlorure d'ammonium, antibiotiques, anticoagulants, anti-acides gastriques. On prescrit assez souvent l'hormone mâle, ainsi que l'acide ascorbique afin de prévenir un éventuel épuisement surrénal.

— Après le traitement, le régime alimentaire sera peu à peu rechloruré.

C. — Les résultats :

Les travaux de MANDEL et SINGER, portant sur plus de 80 cas, ont montré que la dose journalière de 5 à 20 mgr. était le plus souvent suffisante. Dans le Service de M. le professeur BOULET, nous avons l'habitude d'utiliser 15 mgr. en perfusion lente de huit heures : nous obtenons ainsi d'excellents résultats.

Tous les malades répondent heureusement à ces doses, alors que des quantités bien supérieures étaient nécessaires antérieurement par une autre voie.

On peut même dire que les malades traités par de petites doses ont des rémissions plus longues que ceux qui demandent des doses plus fortes.

En dehors d'une nécessité impérieuse qui demande un mode d'emploi particulier de l'A.C.T.H., on peut envisager par ordre d'action décroissante pour une même dose :

— la perfusion lente de vingt heures sur vingt-quatre ;

- la perfusion lente de huit à douze heures sur vingt-quatre ;
- les injections veineuses discontinues ;
- les injections intra-musculaires dans un sérum ;
- les injections intra-musculaires discontinues.

D. — Avantages de cette méthode :

— Réalisation d'un mode de traitement se rapprochant des conditions physiologiques.

— Risques de rétention hydro-saline et d'action diabétogène diminués en raison de la modicité des doses utiles.

— En conséquence, emploi particulièrement recommandé dans les cas de diabète, hypertension, troubles cardiaques, que de fortes doses d'A. C. T. H. seraient susceptibles d'aggraver.

— Risques de rechute écartés par le fait que l'A. C. T. H. a une action continue.

— Emploi de doses modiques. Comme nous l'avons vu, les doses à employer sont dix à vingt fois moindres que par la voie intra-musculaire.

Les raisons de cette action plus grande de l'A. C. T. H. par voie endoveineuse sont peu connues. On doit retenir que l'hormone disparaît rapidement du courant sanguin après l'injection endoveineuse. Des injections d'A. C. T. H. marquée à l'Iode 131 ont montré que la surrénale est l'organe qui en a la plus grande concentration. Mais deux heures après l'injection, l'Iode 131 n'est plus décelable au niveau de cette glande. *In vitro*, les tissus du rein et du foie inhibent l'action de l'hormone mise à leur contact.

C. H. Li a montré il y a quelques années que l'A. C. T. H. était neutralisée par les enzymes musculaires. Ces phénomènes de destruction locale de

L'hormone dans le muscle, la disparition rapide dans le courant sanguin, semblent expliquer l'effet excellent de la perfusion lente : la surrénale est stimulée de façon continue par des doses minimales actives.

E. — Inconvénients :

Ce sont surtout des inconvénients propres à tout traitement par les hormones cortico-surrénales. Ils pourront limiter l'action du médecin. Nous les envisagerons dans un chapitre spécial.

Quant aux inconvénients et aux accidents propres aux perfusions veineuses d'A. C. T. H., ils sont peu nombreux. Nous ne retiendrons que :

— l'amplification, par cette méthode, des risques de thrombo-embolies :

— une certaine augmentation des risques d'infection ;

— la possibilité d'accidents allergiques chez des sujets prédisposés : ces accidents sont surtout observés au cours des perfusions veineuses d'A. C. T. H. Nous les étudierons plus loin ;

— la nécessité d'hospitaliser le malade. En effet, en raison de ses risques, cette méthode ne peut être appliquée qu'en milieu hospitalier (LAGÈZE).

CHAPITRE III

Traitement des dyspnées paroxystiques par les perfusions veineuses d'A.C.T.H.

Il y a vingt ans à peine, notre connaissance des dyspnées paroxystiques, malgré le caractère familial de ces maladies, restait très incomplète, qu'il s'agisse de leur étiologie, de leur retentissement fonctionnel ou de leur thérapeutique.

L'intérêt de ces maladies dyspnéisantes s'est renouvelé grâce aux possibilités que l'on a désormais de les étudier de façon très objective par la bronchoscopie, la bronchographie et l'évaluation fonctionnelle de l'imperméabilité bronchique au laboratoire.

Leur traitement, lui aussi, a considérablement évolué. L'A. C. T. H. et les hormones cortico-surrénales, qui constituent un médicament de premier choix dans le traitement de l'état de mal asthmatique, ont vu, fort justement, leurs indications s'élargir. Les heureux résultats que nous avons obtenus chez des sujets en état d'asphyxie aiguë nous ont incité à présenter ce travail.

A. — **Classification des dyspnées paroxystiques justifiables d'un traitement par l'A. C. T. H. :**

Les circonstances étiologiques de la dyspnée sont extrêmement variables : infection broncho-pulmonaire à prédominance hivernale, grippe, cœur pulmonaire chronique, etc... Mais constamment, chez les malades que nous avons eu l'occasion de traiter, on retrouve une *insuffisance respiratoire chronique* d'intensité variable et brusquement aggravée.

Les bronchites chroniques catarrhales et dyspnéisantes constituent un groupe d'affections qui ont en commun l'inflammation permanente de la paroi bronchique avec hypersécrétion muqueuse et diminution de la perméabilité bronchique.

Mais il convient de définir le cadre des affections étudiées. Le groupe clinique incomplètement homogène des bronchites chroniques dyspnéisantes comprend deux groupes distincts, mais parfois difficiles à délimiter :

— dans le premier groupe se situent des asthmes certains ; soit anciens asthmes du jeune âge, secondairement vieillis et intriqués, à dyspnée continue ; soit asthmes tardifs, mais authentifiés par toute une série de faits cliniques ;

— dans le second groupe se situent des bronchopathies non asthmatiques, où la dyspnée d'emblée continue peut subir des paroxysmes, mais où on ne trouve aucun signe de maladie asthmatique.

On conçoit aussitôt la difficulté qu'il peut y avoir à catégoriser formellement la bronchorrhée dans l'un ou l'autre de ces deux groupes. Et il faut bien souvent avouer que les tableaux cliniques de ces deux grands groupes se rejoignent finalement avec des aspects et des conséquences respiratoires identiques.

Qu'il s'agisse d'un asthme ancien ou de bronchopathie chronique non asthmatique, on trouve parfois associés des bronchectasies organisées, des opacités de broncho-alvéolite, des emphysèmes bulleux, etc...

Mais, comme nous le verrons, ces différents types cliniques sont justiciables du même traitement par les perfusions veineuses d'A. C. T. H.

B. — Données des examens complémentaires. Bases anatomo-pathologiques du traitement :

Pendant très longtemps l'étude de la fonction respiratoire est restée dans le domaine de la recherche physiologique. Il n'y a guère plus de vingt-cinq ans qu'elle est entrée dans la pratique pneumologique, où elle a pris une place croissante sous l'impulsion de besoins thérapeutiques nouveaux. Le double résultat a été un perfectionnement croissant des méthodes d'exploration fonctionnelle, et l'orientation de l'examen radio-clinique dans un sens plus physiologique.

Outre l'examen clinique, on pourra étudier les malades grâce à l'examen radiologique simple, à la bronchographie lipiodolée, à la bronchoscopie, à la spirométrie et, dans certains cas, au cathétérisme des cavités droites.

Nous envisagerons ces divers examens dans le cas de malades porteurs de dyspnées paroxystiques :

Examen radiologique :

A l'examen radioscopique, on recherchera surtout :

— une limitation asymétrique du jeu costo-diaphragmatique ;

— un défaut d'obscurcissement des deux champs en fin d'expiration forcée avec, de profil, persistance des triangles clairs symptomatique de l'emphysème généralisé ;

— une diminution d'amplitude et un retard des mouvements des coupotes diaphragmatiques ;

— un balancement médiastinal inspiratoire et une inversion des modifications de transparence dans un territoire pulmonaire ou lobaire, caractéristiques d'un emphysème obstructif par sténose bronchique incomplète.

A la radiographie, on pourra déceler des hyperclartés ou au contraire un obscurcissement de certaines plages pulmonaires : sclérose pulmonaire, emphysème, broniectasie, signes de stase, etc...

Bronchoscopie :

Elle pourra mettre en évidence les aspects inflammatoires diffus de l'arbre bronchique avec ses différents éléments : rougeur, œdème, encombrement de la lumière bronchique par les sécrétions, spasmes, tous phénomènes compromettant la perméabilité bronchique, surtout à l'expiration.

Mais à côté de ces aspects franchement inflammatoires on trouve parfois également, et surtout dans les cas très chroniques, des muqueuses pâles, très suppurantes, avec peu d'œdème et beaucoup de sécrétions muco-purulentes dans les lumières bronchiques.

Disons cependant que, par la bronchoscopie, il est très difficile, sinon impossible, de mettre en évidence un parallélisme entre les différents aspects observés et l'étiologie asthmatique ou non de la maladie.

Bronchographie lipiodolée :

Elle montre les caractères habituels de ces bronchopathies dyspnéisantes : légère atonie bronchique, irrégularité et mauvaise imprégnation des lumières bronchiques, images de fausse amputation par spasme

ou œdème, enfin, et surtout, *difficulté ou impossibilité de progression du lipiodol vers les bronchioles périphériques*, qui est le fait essentiel.

Spirographie :

Elle constitue la seule méthode pratique de mesure quantitative de la ventilation, aussi son étude est-elle des plus intéressantes pour établir le bilan respiratoire du sujet.

On sera ainsi amené à évaluer :

— *l'air courant*, volume gazeux mobilisé lors d'une inspiration ou d'une expiration normale. Chez l'adulte sain au repos, il varie de 400 à 600 cm³ ;

— *la capacité vitale* (CV), qui correspond au volume recueilli lors d'une expiration maximale suivant une inspiration maximale. On considère comme moyenne une capacité vitale de 4 l. 500 chez l'homme, de 3 l. 500 chez la femme adulte. Mais les valeurs relevées chez les sujets normaux s'échelonnent de 2 l. 500 à 6 l. et plus. Après avoir son maximum de 25 à 30 ans, la capacité vitale diminue après la cinquantaine ;

— *l'air résiduel*, c'est-à-dire celui qui reste encore dans les poumons à la fin d'une expiration forcée, ne peut être connu que par des méthodes indirectes (dilution d'un gaz neutre, hydrogène ou hélium, contenu dans un circuit fermé). Sa mesure est délicate ;

— empiriquement, TIEFFENEAU et PINELLI ont établi l'existence d'une relation simple entre le volume gazeux expiré pendant la première seconde d'une expiration forcée et le volume ventilatoire maximum mobilisable au cours d'un effort. Ils ont donné à cette grandeur le nom de *capacité pulmonaire utilisable à l'effort* (CPUE), auquel on préfère actuellement celui de *volume expiratoire maximum seconde* (VEMS). Sa mesure est très simple puisqu'il suffit

pour l'obtenir d'enregistrer une inspiration maxima suivie d'une expiration forcée. Elle est très utile en pratique et peu fatigante ;

— cependant la VEMS présente des variations individuelles considérables ; TIFFENEAU a alors eu l'idée d'utiliser le rapport

$$\frac{V.E.M.S. \times 100}{C. V.}$$

C. V.

sous le nom de *coefficient d'utilisation de la capacité vitale*. Ce rapport est très intéressant à étudier car il est essentiellement *sous la dépendance de l'élasticité pulmonaire et de la perméabilité bronchique*. Chez les sujets sains, ce rapport est *toujours supérieur à 70 %*. Toute valeur inférieure doit être considérée comme anormale.

Dans les bronchopneumopathies chroniques tous les auteurs ont constaté comme faits principaux :

- l'augmentation de l'air résiduel ;
- la diminution de la capacité vitale ;
- l'importante diminution du débit/maximum/minute ;
- l'effondrement du coefficient d'utilisation de la capacité vitale.

Cathétérisme des cavités droites :

La sonde, poussée jusque dans le poumon, permet à la fois la prise des pressions et le prélèvement des gaz dont on déduit le débit cardiaque.

Les pressions, exprimées en millimètres de Hg, sont :

	MAX.	MOYENNE	MIN.
OV.....	3	0	—3
VD.....	20	9	0
AP.....	20	12	8
CP.....		6	
VP.....		5	
OG.....	8	4	—2

Le débit cardiaque, calculé d'après la formule de Fick, est d'environ 5 à 6 litres/mn., soit un débit systolique d'environ 75 cm³.

Le cathétérisme offre un réel intérêt diagnostique dans le cœur pulmonaire chronique où la pression capillaire est normale, alors que la pression artérielle pulmonaire est fortement élevée.

En résumé :

Qu'il s'agisse des épreuves bronchographiques, fonctionnelles ou autres, tous les auteurs s'accordent à mettre l'accent essentiel sur l'*atteinte bronchio-alvéolaire diffuse* qui, plus que l'atteinte des grosses bronches, conditionne l'insuffisance respiratoire et, par là, la gravité de la maladie.

Compte tenu de ces acquisitions récentes, le bilan de toute broncho-pneumopathie à paroxysmes dyspnéiques devrait être établi de façon complète par la bronchoscopie, le bronchogramme, les épreuves fonctionnelles de laboratoire (le cathétérisme n'étant réservé que dans certains cas bien précis). Mais, dans la pratique, il n'est pas toujours bien facile de réaliser les examens complets et, en particulier, il faut faire preuve de beaucoup de prudence dans l'exploration lipiodolée.

C'est néanmoins en établissant des bilans aussi complets que possible, avant et après traitement, que l'on peut juger objectivement de la valeur des thérapeutiques. Mais malheureusement on n'a pas souvent le temps de mettre en train tous ces examens.

C. — Evolution du traitement des dyspnées paroxystiques :

Contre les broncho-pneumopathies dyspnéisantes on ne disposait naguère que de médications symptomatiques, dont certaines, comme l'éphédrine, l'ami-

nophylline, sont loin d'être négligeables, mais dont la courte action n'est que suspensive.

Avec l'avènement des antibiotiques et les résultats très réels qu'on en obtient, une arme paraît surgir pour la première fois. Cependant, même en perfectionnant l'antibiothérapie, on ne parvient pas à des résultats complets. On a beau adapter qualitativement et quantitativement les traitements antibiotiques aux données de l'antibiogramme, on a beau rechercher systématiquement et traiter les foyers menaçants des voies respiratoires hautes, on ne parvient pas à exclure la bronchorrhée muqueuse et les phénomènes d'imperméabilité bronchique.

Enfin, le rôle des phénomènes allergiques déclenchés par les protéines microbiennes ou tout autre facteur paraît très important aussi.

Actuellement, nous disposons des hormones cortico-surrénales et nous avons eu de très bons résultats avec l'A. C. T. H. en perfusions veineuses lentes. Associée aux thérapeutiques classiques, cette médication nous paraît d'un réel intérêt dans le traitement des dyspnées paroxystiques.

D. — Traitement des dyspnées paroxystiques par l'A. C. T. H. :

Les excellents résultats que l'on obtient avec les corticoïdes dans l'état du mal asthmatique, nous ont incité à étendre cette thérapeutique aux dyspnées paroxystiques, qu'il s'agisse d'asthmes francs ou non.

Tous nos malades ont été traités par l'A. C. T. H. administré exclusivement par voie veineuse en perfusions prolongées de huit heures. La dose que nous avons l'habitude d'employer en de telles circonstances est de 15 mgr. dilués dans 250 ou mieux 500

cm³ de sérum glucosé. Nous ajoutons systématiquement 50 mgr. d'héparine à la perfusion en vue de réduire les risques thrombo-emboliques.

La perfusion est renouvelée quotidiennement, pendant deux à quatre jours en général. Dans un cas, il nous a fallu répéter 29 perfusions chez un même malade, ce qui n'a d'ailleurs donné lieu à aucun accident.

Inconstamment, nous utilisons la delta-cortisone comme thérapeutique-relais, à une posologie rapidement dégressive : nous prescrivons en général 20 à 30 mgr. au début de la cure.

Naturellement, il est particulièrement indispensable d'utiliser les médicaments habituels en association, c'est-à-dire :

- oxygénothérapie ;
- saignée de 150-200 cm³ ;
- tonocardiaques (digitale-ouabaïne) ;
- diurétiques (Diamox, etc...) ;
- antibiotiques (Tétracyne + Ultra-levure p. e.) ;
- aminophyllines (Inophylline en suppos. Sedo-caréna, etc...).

Ceci est le schéma thérapeutique que nous avons l'habitude de suivre à la Clinique médicale « A » : il nous a toujours donné entière satisfaction.

E. — Mode d'action de l'A. C. T. H. :

Le mécanisme d'action de l'A. C. T. H. en de telles circonstances est assez obscur. M. le professeur P. BOULET et M. le professeur MIROUZE ont émis les hypothèses suivantes :

a) L'A. C. T. H. agirait sur la motilité bronchique et entraînerait, comme dans l'asthme, une broncho-dilatation alvéolaire et une action anti-œdémateuse

étendue à tout l'arbre bronchique. La réduction des sécrétions broncho-alvéolaires serait en outre vraisemblable.

b) Il est logique de penser également que l'A. C. T. H. réduirait l'acidose gazeuse en facilitant la fuite rénale des bicarbonates. On sait, en effet, l'importance du déséquilibre acido-basique dans les syndromes asphyxiques aigus.

Pour comprendre ces faits nous rappellerons que :

— une hypoventilation, entraînant une rétention de CO_2 , aboutit à une acidose gazeuse : le pH sera maintenu par une augmentation du stock des bicarbonates ;

— au contraire, une hyperventilation appauvrit en CO_2 , d'où alcalose gazeuse : la dissociation des bicarbonates est hâtée.

Mais, malheureusement, nous n'avons pas vérifié cette dernière hypothèse.

F. — Action du traitement sur les principaux symptômes :

1^o Action sur la bronchorrhée :

On observe de façon habituelle l'évolution suivante en deux temps :

a) diminution de l'expectoration avec éclaircissement, puis suppression de la purulence, grâce aux antibiotiques ;

b) chute brusque de la mucorrhée résiduelle, déclenchée avec précision par l'A. C. T. H.

Le type de courbe le plus habituel montre une efficacité seulement partielle du traitement antibiotique sur le volume de l'expectoration, et ensuite la suppression rapide de celle-ci par les perfusions d'A. C. T. H.

2° *Action sur le pouls et sur le retentissement cardiaque :*

L'accélération du pouls est un symptôme fréquent en matière de dyspnée paroxystique. Nous l'avons retrouvée chez la plupart de nos malades. Elle traduit l'adaptation du cœur à l'insuffisance respiratoire et à l'augmentation de la pression pulmonaire.

Nous verrons que chez la quasi-totalité de nos malades le pouls a été considérablement réduit par le traitement hormonal, parallèlement à l'amélioration des autres symptômes.

L'insuffisance cardiaque vraie n'est pas très fréquente au cours du cœur pulmonaire chronique ; nous l'avons cependant observée chez deux de nos sept malades.

L'asystolie droite authentique avait la réputation jadis, une fois installée, d'être irréversible. Cette notion tenait à ce que la bronchopathie, elle-même cause d'asystolie, était irréversible avec les traitements de l'époque. Actuellement, elle ne l'est plus toujours, et nos malades se sont montrés très sensibles au traitement hormonal.

3° *Action sur la dyspnée :*

Un effet spectaculaire s'est manifesté chez la plupart de nos malades. Certains ont été calmés dès la première perfusion ; la plupart des autres dès le deuxième ou le troisième jour de traitement.

Cette amélioration de la dyspnée pouvait se juger objectivement par l'amélioration de la cyanose, le ralentissement du rythme respiratoire, mais aussi par la réduction de la tachycardie.

G. — *Etude des observations du Service :*

Telle quelle et malgré sa brièveté, notre série de sept malades nous a paru digne d'intérêt, et nous

estimons que les résultats obtenus sont suffisamment significatifs pour mériter d'être rapportés.

OBSERVATION N° 1.

M. Ver..., 37 ans, entre pour la troisième fois dans le Service de M. le professeur BOULET.

Lors d'un premier séjour, en 1948, le malade avait été traité pour « emphysème avec poussées bronchitiques fréquentes ».

Le malade revient dans le Service le 12 février 1952 pour un syndrome grippal : céphalées, courbatures, rachialgies, état fébrile autour de 38°, toux et expectoration importantes.

A l'examen du malade on note :

- une expectoration mucopurulente et une toux grasse, par quintes ;

- quelques râles bronchiques et une expiration prolongée à l'auscultation pulmonaire ;

- il n'y a pas de gros foie, ni de grosse rate.

On installe un traitement par aérosols de pénicilline et d'eucalyptine. Le malade quitte l'hôpital le 11 mars.

Le 1^{er} février 1957, nouveau séjour du malade à la Clinique Médicale « A ».

Depuis quelques jours sont apparus : asthénie, céphalées, sueurs, frissons, température à 39°, toux et expectoration mucopurulente. De plus, le malade est très dyspnéique.

A l'examen du malade on note :

- une cyanose importante et diffuse de la face ;

- des râles bronchiques diffus, sans foyer parenchymateux ;

- un cœur sourd, mais régulier et sans tachycardie ; la tension artérielle est à 12/7 ;

- le retentissement cardiaque est mis en valeur par un gros foie douloureux qui déborde de quatre travers de doigts.

Les examens complémentaires n'apportent que peu de choses.

Il existe toutefois une légère polyglobulie, bien habituelle dans les pneumopathies chroniques.

Une bronchoscopie et une bronchographie lipiodolée montrent qu'il n'y a pas de dilatation bronchique, mais simplement un œdème des grosses bronches, avec muqueuse congestive, mais sans sécrétion purulente notable.

On porte alors le diagnostic de poussée infectieuse respiratoire survenant sur un fond de sclérose pulmonaire et d'emphysème. On met en train un traitement par :

— aérosols de pénicilline et de Caréna — Inophylline sédative — benzoate de soude — pénicilline injectable : un million d'unités par jour (ce traitement sera poursuivi jusqu'à la sortie du malade) ;

— ouabaine, 1/4 de mgr. par jour les six premiers jours ;

— Caréna, les dix premiers jours.

Les résultats n'étant pas satisfaisants, on met en train une perfusion de 15 mgr. d'A. C. T. H. le 6 décembre. Aussitôt, l'œdème bronchique cède, l'état fonctionnel respiratoire s'améliore considérablement et la fièvre s'estompe. Une deuxième perfusion est mise en train le lendemain, puis on installe un traitement-relais par le Cortancyl à raison de 15 mgr. par jour.

En résumé :

Poussées de bronchite sur un fond de bronchite chronique avec emphysème, traitées pour la troisième fois dans le Service chez un adulte jeune. Les traitements classiques n'ayant pas donné de résultats satisfaisants, on met en train une perfusion d'A. C. T. H. qui améliore spectaculairement les symptômes accusés par le malade. La consolidation est établie par une deuxième perfusion puis par un relais cortisonique.

OBSERVATION N° 2

M^{me} Lin..., 28 ans, entre dans le Service le 21 novembre 1957 pour une pneumopathie aiguë survenant sur un fond d'insuffisance respiratoire chronique.

La malade est porteuse d'une importante cypho-scoliose qui semble être à l'origine de ses troubles respiratoires anciens. Elle a en outre un asthme connu depuis cinq ans.

Depuis quelques jours la malade est très dyspnéique, elle est fébrile et a des frissons. L'asthénie est importante et la malade est obligée de s'aliter.

La dyspnée devient alors extrême et s'accompagne de toux et de cyanose importante : ces symptômes nécessitent l'hospitalisation.

A l'entrée, la malade est polypnéique et cyanosée. La température est à 37°8. Des signes de collapsus apparaissent bientôt.

La plage pulmonaire droite est occupée par un important foyer de condensation ; à gauche, il existe de gros râles bulleux en relation avec un emphysème aigu radiologiquement démontré.

Le cœur est régulier, mais rapide (110 puls./mn.).

La tension artérielle s'effondre : 7/3.

Le retentissement cardiaque est net : le foie déborde de deux travers de doigt ; il y a un œdème des chevilles.

Les examens cardiaques montrent également ce retentissement cardiaque :

— l'électrocardiogramme montre une surcharge ventriculaire droite manifeste ;

— la radiographie met en évidence une dilatation pseudo-anévrysmale de l'oreillette droite.

Un traitement intensif est alors mis en train :

oxygénothérapie — saignée de 150 cm³ — Caréna IV — ouabaine IV — Heptamyl — Tétracyne + Ultra-levure — suppositoires d'Inophylline.

La dyspnée et la cyanose diminuent, mais l'amélioration apportée par ce traitement n'est que légère.

On décide alors de faire deux perfusions d'A. C. T. H. à 15 mgr. qui modifient rapidement le tableau clinique :

l'opacité pulmonaire droite disparaît, l'hyperclarté gauche diminue, les signes fonctionnels diminuent.

L'A. C. T. H. est relayée par le Cortancyl à la dose de 20 mgr. par jour.

La malade quitte le Service le 2 décembre, considérablement améliorée.

En résumé :

Malade de 28 ans, porteuse d'une cypho-scoliose importante, asthmatique, qui entre dans le Service pour une pneumopathie aiguë survenant sur son fond d'insuffisance respiratoire chronique. Les traitements classiques n'apportent que très peu d'amélioration. Deux perfusions veineuses d'A.C.T.H. sont mises en train ; elles apportent une amélioration considérable. On consolide ce traitement par le Cortancyl *per os*.

OBSERVATION N° 3

M. Pag..., 73 ans, entre dans le Service le 10 décembre 1957. Il se présente à l'entrée comme un cardiaque noir.

Ce malade présente depuis huit jours : asthénie, anorexie, douleurs diffuses, céphalées et surtout expectoration, toux et fièvres importantes.

A l'examen, on trouve :

- une dyspnée intense, même de décubitus ;
- une cyanose diffuse et importante ;
- des râles sous-crépitaux des bases sur les deux plages pulmonaires ;
- le cœur est sourd, mais régulier ; il est en rythme sinusal ;
- on note une hépatomégalie douloureuse, mais il n'y a pas d'œdème des membres inférieurs ;
- on trouve par ailleurs une langue sèche, une aréflexie pupillaire à la lumière, un myosis et une exophthalmie bilatérale.

Les examens complémentaires confirment l'existence d'un cœur pulmonaire chronique : il existe une polyglobulie à 6.600.000, une hypertrophie ventriculaire droite et une opacité diffuse du parenchyme pulmonaire. Néanmoins on ne note pas d'insuffisance rénale, ni d'anomalie de l'équilibre acido-basique, comme on en rencontre quelquefois dans ces affections.

La vitesse de sédimentation est à 35/65 à l'arrivée.

Devant ces symptômes, on met en train le traitement suivant :

- oxygénothérapie ;
- saignée ;
- ouabaine : 1/4 de mgr. par jour ;
- Eucalyptine (3 supp. par jour) — camphre — sparteine — Ultra-levure + Tétracycline : 2 gr. par jour, puis 1 gr. par jour (traitement qui sera poursuivi jusqu'à la sortie du malade).

Mais à la fin du premier jour de traitement aucune amélioration n'est apportée à l'état du malade.

Le 10 décembre, on décide de faire une perfusion de 15 mgr. d'A. C. T. H. + 50 mgr. d'Héparine. Ce traitement apporte une amélioration spectaculaire : dyspnée et cyanose disparaissent très rapidement et le malade est nettement soulagé. La vitesse de sédimentation est à 13/7 deux jours après.

On renouvelle cette perfusion le lendemain.

Le Cortancyl *per os* est ensuite utilisé comme relais : 25 mgr. par jour du 12 au 18 décembre et 20 mgr. par jour du 19 décembre jusqu'à la sortie du malade. Le bon état général se maintient alors.

Le malade quitte l'hôpital et on lui conseille :

- de faire régulièrement des cures de tonicardiaques majeurs (ouabaine) ;
- d'utiliser le Diamox à raison de un comprimé chaque deux jours, quinze jours par mois ;
- d'employer le Cortancyl à raison de 10 mgr. par jour si la dyspnée se renouvelle.

En résumé :

Cœur pulmonaire chronique chez un sujet âgé, avec un syndrome d'encombrement respiratoire, dyspnée, cyanose, asphyxie. Le traitement classique n'ayant donné aucun résultat, on met en train deux perfusions d'A. C. T. H. Dès la première perfusion les résultats sont excellents et on observe une disparition complète des principaux symptômes du tableau clinique. Le traitement est ensuite consolidé par un relais cortisonique (Cortancyl). On n'a pas observé de rechute.

OBSERVATION N° 4

M^{me} Rab..., 70 ans, entre dans le Service le 20 décembre 1957 pour une pneumopathie aiguë fébrile à caractère asthmatiforme, compliquée d'insuffisance cardiaque.

Depuis l'âge de 7 ans, cette malade se plaint de crises dyspnéiques survenant en hiver, deux ou trois fois par an. Des traitements divers ont été essayés, entre autres la Théophylline et ses dérivés.

Depuis deux mois, les crises dyspnéiques sont plus fréquentes et aboutissent en fin d'accès à une expectoration mucopurulente abondante.

A l'entrée la malade est fébrile : 39°.

On note de la dyspnée, de la toux. La malade est très agitée.

A l'auscultation pulmonaire on trouve des râles sibilants et de gros râles bronchiques sur l'ensemble des deux plages. Il n'y a pas de foyer parenchymateux.

Le cœur est régulier, sourd, rapide (120 puls./min.).

Il y a une hépatomégalie douloureuse, mais pas d'œdèmes.

Les examens biologiques sont sans particularités.

Sur la radiographie pulmonaire, il existe des images de sclérose particulièrement marquée.

La vitesse de sédimentation à l'entrée est à 116/139.

On met en train un traitement par :

— Caréna en perfusions veineuses — Sédo-Caréna —
Tétracyne + Ultra-levure ;

— ouabaine : six injections intraveineuses à 1/4 de milligramme ;

— devant le caractère asthmatiforme de la dyspnée, on utilise de suite l'A. C. T. H. en perfusions : on pratique trois perfusions veineuses à 15 mgr. + 50 mgr. d'Héparine les 21, 22 et 23 décembre.

L'ensemble de cette thérapeutique amène assez rapidement une amélioration indiscutable.

La malade quitte le Service le 5 janvier, très améliorée.

En résumé :

Malade de 70 ans, qui entre dans le Service pour une pneumopathie aiguë fébrile à caractère asthmatiforme. Le traitement classique associé aux perfusions veineuses d'A. C. T. H. amène une grosse amélioration.

OBSERVATION N° 5

M. Cha..., 47 ans, entre à la Clinique Médicale « A » le 10 avril 1958.

Le malade était en assez bonne santé jusqu'à ces derniers mois. Mais c'est alors qu'apparaissent des algies diffuses, une atteinte de l'état général et surtout une toux rebelle avec expectoration, ainsi qu'une dyspnée importante.

Depuis quelques semaines cet état s'est aggravé et nécessite l'hospitalisation du malade.

A l'examen, on note :

- une cyanose très importante du visage ;
- une injection conjonctivale ;
- une obscurité des deux bases pulmonaires, avec des râles bronchiques sur les deux plages ;
- le cœur est sourd, rapide (91 puls./min.), mais régulier ; la tension artérielle est à 10/8 ;
- l'abdomen est tendu par une ascite ; le foie est difficile à percevoir, mais on note un reflux hépato-jugulaire douloureux ;
- on note en outre un œdème rosé, dur, remontant aux lombes et intéressant le scrotum ;

— il n'y a pas d'hippocratisme digital.

Les examens biologiques montrent une polyglobulie à 8.000.000.

Il n'y a pas d'insuffisance rénale, pas d'albuminurie.

L'électrocardiogramme et la radiographie thoracique sont tout à fait en faveur d'un cœur pulmonaire chronique.

A l'électrocardiogramme, signes d'insuffisance ventriculaire droite.

L'examen tomographique des poumons montre :

— un aspect radiologique de stase congestive aux deux bases avec accentuation des arborisations vasculaires dans les régions péri-hilaires et hilio-basales. D'autre part, il existe une importante tramite de la région hilio-basale gauche avec réaction de pachypleurite comblant le cul-de-sac costo-diaphragmatique ;

— une augmentation nette du volume du ventricule gauche avec, également, une certaine participation ventriculaire droite. Enfin, on note une grosse artère pulmonaire.

L'exploration fonctionnelle respiratoire montre une insuffisance fonctionnelle de type obstructif :

a) air courant : 0 l. 600 ;

b) cons. O_2 /minute : 210 cm^3 ;

c) capacité vitale :

théorique : 3 l. 513

réelle : 2 l. 280

différence : — 37 %

d) ventilation/maxima/minute :

Tiffeneau : 0 l. 930

VM théorique : 86 l. 472

VM réelle : 33 l. 480

différence : — 61 %

e) rapport $\frac{V.M.E.S. \times 100}{capacité\ vitale} = \frac{0,930 \times 100}{2.280} = 41\%$

Ce malade présente donc tous les signes d'une insuffisance cardiaque secondaire à une bronchopneumopathie décompensée.

On installe donc un traitement par :

- Diamox un jour sur deux — Caréna IV — Inophylline — régime sans sel ; ceci jusqu'à la fin du traitement ;
- ouabaine IV les huit premiers jours ;
- Tétracycline *per os* + Ultra-levure jusqu'au 10 mai ;
- perfusions veineuses d'A. C. T. H. à 15 mgr. durant les six premiers jours. L'état du malade s'améliore alors considérablement, bien qu'il reste une dyspnée facile et une cyanose modérée ;
- le Cortancyl *per os* est utilisé à la dose journalière de 15 mgr. comme traitement-relais des perfusions d'A. C. T. H. ;
- devant une reprise fébrile, vers le 8 mai, on associe à la Tétracycline *per os* la pénicilline en injections intramusculaires.

Il aurait été bien entendu nécessaire de poursuivre l'hospitalisation, mais le malade a absolument tenu à rentrer chez lui.

En résumé :

Insuffisance cardiaque à allure sévère au cours d'une bronchopneumopathie décompensée. Nette amélioration à la suite d'un traitement triple : tonique cardiaque, antibiotique et hormonal par perfusions veineuses d'A. C. T. H. Relais par Cortancyl. Malheureusement, le malade ne collabore pas et quitte l'hôpital en cours de traitement.

OBSERVATION N° 6

M. Sen..., 60 ans, s'était déjà fait soigner, lors d'un premier séjour dans le Service en 1953, pour épisodes respiratoires à périodicité hivernale (suspicion de dilatation des bronches). Le malade revint en 1956 pour un bilan respiratoire qui confirma ce diagnostic.

Le 20 décembre 1957, le malade revient pour la troisième fois dans le Service. C'est alors un malade pléthorique, au faciès congestif, qui présente une dyspnée d'effort et de décubitus, accompagnée de toux et d'expectoration.

A l'auscultation, on entend des râles bronchiques sur les deux plages pulmonaires.

On ne note pas de retentissement cardiaque.

La tension artérielle est à 12/6.

Les examens biologiques habituels sont sans particularité.

L'électrocardiogramme est normal.

Sur la radiographie thoracique existe un emphysème pulmonaire des sommets avec sclérose des deux bases.

La vitesse de sédimentation est à 47/80.

Le malade est alors traité par Caréna intraveineux — Sédocaréna en suppositoires — Eucalyptine en suppositoires — Tétracyne + Ultra-levure.

Un traitement par perfusions veineuses d'A. C. T. H. à 15 mgr. + 40 mgr. d'Héparine est associé le troisième jour. On le répètera quatre jours de suite. Dès la première perfusion on obtient une chute spectaculaire de la fièvre et les signes fonctionnels respiratoires s'amendent considérablement.

Le malade quitte le service le 31 décembre, avec un traitement-relais par le Cortancyl pendant vingt jours.

Après trois mois d'amélioration considérable (pas de température, pas de cyanose ni de dyspnée, reprise du travail), le malade fait appeler M. le professeur BOULET pour une lithiase urétérale avec poussée de colibacillose (température à 40°, douleurs à la miction, hématurie, douleurs dans la fosse iliaque droite) qui est traitée par Rufol + Nockel.

Alors que l'état urinaire est amélioré, le soir du 12 avril survient brusquement une crise de dyspnée asthmatiforme inquiétante.

M. le professeur BOULET conseille l'hospitalisation pour pratiquer quatre perfusions veineuses d'A. C. T. H., lesquelles améliorent très nettement le malade.

Celui-ci sort le 19 avril en parfait état. On lui recommande, si les crises dyspnéiques se renouvèlent, d'utiliser le Cortancyl *per os*.

En résumé :

Malade qui présente depuis de nombreuses années des épisodes respiratoires aigus à périodicité hivernale. Il n'y a pas de retentissement cardiaque. Nous avons eu l'occasion de traiter ce malade à deux reprises par les perfusions veineuses d'A. C. T. H. à quatre mois d'intervalle. Chaque fois, l'amélioration de la cyanose et de la dyspnée a été des plus nette, et ceci dès la première perfusion. Il est à noter que, lors du deuxième séjour, le malade n'a reçu que de l'A. C. T. H., à l'exclusion de toute autre médication.

OBSERVATION N° 7

M. Sic..., 44 ans, entre dans le Service le 26 mars 1958 en état d'insuffisance respiratoire aiguë.

Depuis six ans environ le malade est très dyspnéique. A ce moment-là il s'agit surtout d'un essoufflement d'effort, avec fièvre, toux, expectoration. La dyspnée est majorée pendant la période hivernale.

Ces épisodes se répètent tous les hivers. Le malade reçoit alors un traitement (?) et fait deux cures thermales au Mont-d'Ore et Saint-Nectaire.

Depuis novembre 1957 la dyspnée s'est accentuée et une cyanose diffuse est apparue. On trouve une albuminurie. Le malade consulte à nouveau son docteur qui lui donne un traitement inconnu.

Le 26 mars 1958, le malade arrive à l'hôpital, car il est très dyspnéique et il est « noir ».

Dans les antécédents, on ne retrouve que peu de choses, sinon une surdi-mutité congénitale. Sa femme est en excellente santé, également sourde et muette. Leurs trois enfants parlent et entendent.

A l'auscultation pulmonaire on perçoit sur les deux plages de nombreux râles bronchiques, surtout des sibilants disséminés. L'expiration est prolongée. Il y a une obscurité respiratoire aux bases.

Le cœur est rapide (100 puls-/min.), sourd, mais sans bruits surajoutés. La tension artérielle est à 13/7.

La dyspnée est extrême, surtout expiratoire.

On note une érythrocyanose au visage et aux mains.

Il n'y a pas d'œdème des membres inférieurs, mais on trouve une hépatomégalie douloureuse.

Il n'y a pas d'hippocratisme digital.

L'exploration fonctionnelle respiratoire montre une insuffisance fonctionnelle, surtout de nature obstructive, et l'index du degré d'emphysème est augmenté par rapport à la normale :

a) air courant : 0 l. 450 ;

b) cons. O_2 /minute : 240 cm^3 ;

c) capacité vitale :

théorique : 3 l. 740

réelle : 2 l. 340

différence : — 37 %

d) ventilation/maxima/minute :

Tiffeneau : 0 l. 600

VM théorique : 96 l. 410

VM réelle : 21 l. 600

différence : — 77 %

e) rapport $\frac{V.M.E.S. \times 100}{\text{capacité vitale}} = \frac{0,600 \times 100}{2,340} = 25 \%$

Le film thoracique met en évidence une insuffisance pulmonaire avec cavités péri-hilaires.

L'électrocardiogramme montre des signes d'insuffisance ventriculaire droite, comme on en rencontre au cours des bronchopneumopathies chroniques.

Le cathétérisme cardiaque, pratiqué dans le Service de M. le professeur GIRAUD, montre les signes caractéristiques du cœur pulmonaire chronique à la phase de décompensation.

— hypertension pulmonaire (60 cm^3 d'eau), contrastant avec une pression capillaire à la limite supérieure de la normale (15 cm^3 d'eau) ;

— la pression ventriculaire est haute (PVDM = 27), ainsi que la pression auriculaire droite (7 cm^3 d'eau) ;

— on a une désaturation artérielle périphérique à 88 % avec polyglobulie réactionnelle à 8.000.000, ce qui permet de conclure à l'existence de troubles respiratoires ;

— enfin, le débit cardiaque est légèrement abaissé ($2,6 \text{ l./min.}$) et l'épreuve de dilution au bleu de méthylène montre un ralentissement circulatoire.

Les examens complémentaires habituels : azotémie : $0,40 \text{ gr./l.}$; glycémie : $0,96 \text{ gr./l.}$; réserve alcaline : $52,2 \%$ de CO_2 ; albumine : néant ; BW négatif, sont normaux.

Devant cet état très alarmant, on met en train un traitement intensif par :

— Caréna IV, ouabaine IV, digitale IV, pendant les dix premiers jours ;

— Néosynéphrine le 27 mars ;

— Tétracyne *per os* et Ultra-levure ;

— perfusions veineuses d'A. C. T. H. à $15 \text{ mgr.} + 50 \text{ mgr.}$ d'Héparine dans 250 cm^3 de sérum glucosé. Ces perfusions sont poursuivies du 27 mars au 20 avril, et du 29 avril au 4 mai, soit en tout 29 perfusions.

Une amélioration assez rapide se fait jour, la dyspnée diminue, la cyanose régresse et la diurèse augmente (elle était auparavant de 250 cm^3 par jour) ; par la suite un comprimé un jour sur deux de Diamox facilite cette diurèse.

Le malade quitte le Service le 4 mai 1958, en bon état. On lui recommande :

— d'utiliser les tonicardiaques majeurs ;

— d'utiliser le Diamox ;

— de combattre les infections respiratoires par les antibiotiques.

En résumé :

Etat d'insuffisance cardiaque grave succédant à un cœur pulmonaire chronique. La triple association : tonicardiaques et diurétiques — antibiotiques — perfusions veineuses d'A. C. T. H., redressé une situation jusque-là alarmante. 29 perfusions ont été nécessaires. Aucun accident n'a été observé durant le traitement.

Commentaires

Les indications de l'A. C. T. H. en perfusions veineuses sont, comme nous le voyons, assez larges.

Elles sont conditionnées essentiellement par l'existence de signes d'asphyxie aiguë : dyspnée intense et, surtout, cyanose extrême.

Il y a lieu de remarquer que tous nos malades ont une *insuffisance respiratoire chronique*, isolée ou compliquée de retentissement cardiaque.

Les circonstances de décompensation sont variables : infection saisonnière banale, grippe. A deux reprises aucun élément n'a pu être retrouvé.

La symptomatologie physique d'entrée est extrêmement polymorphe. Il semble cependant que dans tous les cas ait existé *un encombrement broncho-alvéolaire intense*, avec probablement œdème bronchique : sa constatation est d'ailleurs un excellent élément d'indication impérieuse au traitement hormonal.

H. — Analyse des résultats :

Avant d'analyser les résultats, il est important de bien voir sur quels malades ont porté les observations.

Il s'est agi, en grande majorité, d'hommes (5 sur 7) et de sujets relativement âgés (un seul ayant moins de 37 ans).

Une de nos malades est une ancienne asthmatique ; chez une autre l'origine asthmatique de l'insuffisance respiratoire est presque certaine. Tous nos autres malades se présentent comme des bronchiteux chroniques ou comme des cas difficiles à classer. C'est dans ce dernier groupe que l'on trouve le plus fréquemment des lésions organiques associées à la bronchopathie : sclérose pulmonaire, images réticulo-nodulaires fines, emphysème.

Les résultats que nous avons obtenus chez nos malades sont consignés dans le *Tableau n° 1*.

Nous voyons qu'ils ont été :

- excellents dans trois cas (observations 1, 2 et 3) ;
- bons dans trois cas (observations 4, 6 et 7) ;
- assez bons dans un cas, le malade étant d'ailleurs reparti avant la fin du traitement (observ. 5).

Nous n'avons jamais enregistré d'échec, et le traitement par l'A. C. T. H. a toujours été suivi d'une amélioration certaine du malade.

Cependant cette statistique ne prend de valeur que si on la compare aux résultats obtenus par d'autres auteurs :

ISRAEL R., de Paris, a publié en 1957 un rapport concernant 30 sujets atteints de bronchite chronique dyspnéisante et traités par la corticothérapie (A. C. T. H., cortisone et hydrocortisone).

L'auteur a obtenu :

- des succès valables et significatifs dans 17 cas ;
- une amélioration globale modeste, mais néanmoins utile, dans 5 cas ;

TABLEAU N° I

Principaux symptômes observés chez nos malades et résultats thérapeutiques

Nom	VER...	LIN...	PAG...	RAB...	CHA...	SEN...	SIC...
Age	37	28	73	70	47	60	40
Sexe	M	F	M	F	M	M	M
Dyspnée	+	+	+	+	+	+	+
Cyanose	+	+	+	+	+	+	+
Fièvre	+	+	+	+	+	+	+
Râles	+	+	+	+	+	+	+
bronchiques							
Insuffisance							
cardiaque							
Nombre de	0	+	+	+	+	0	+
perfusions							
d'A.C.T.H.							
Résultats	2 excellents	2 excellents	2 excellents	3 bons	6 assez bons	4 bons	29 bons
	relais par Cortancyl	relais par Cortancyl	relais par Cortancyl		le malade quitte avant la fin du traitement	relais par Cortancyl	

— un échec complet dans 8 cas.

Mais le fait que tous les malades n'ont pas bénéficié de l'A. C. T. H. en perfusions fausse ces statistiques par rapport à celles que nous venons de présenter.

DAVIES D.F., de Londres, fait part de ses résultats obtenus en 1956 chez un total de 24 patients traités pour accès dyspnéiques aigus sur fond de bronchite chronique.

Les malades sont divisés en deux groupes : 12 sont traités par l'A. C. T. H. ; les 12 autres, servant de témoins, ne reçoivent pas de traitement hormonal.

Les auteurs enregistrent une mortalité de 21 % et n'observent absolument aucune amélioration chez leurs malades, même chez les dyspnéiques.

Il est vrai que, ici aussi, les auteurs n'ont pas employé l'A. C. T. H. en perfusion, mais l'A. C. T. H. en injections de 15 mgr. intra-musculaires toutes les quatre heures.

Ces résultats semblent en contradiction avec ceux que nous avons pu obtenir chez nos malades. Mais ils mettent certainement en évidence, lorsqu'on les compare aux autres modes de traitement, le rôle prépondérant de l'A. C. T. H. en perfusions veineuses prolongées.

I. — Durée des améliorations obtenues :

Si le traitement hormonal peut résoudre temporairement des cas très alarmants mettant la vie en danger, il ne résout pas ce que sera l'avenir de ces malades. Non seulement des échecs existent et ne peuvent être prévus, mais encore, quand le résultat est excellent, les rechutes peuvent survenir (observation n° 6).

Ainsi se pose pour ces bronchorrhées chroniques génératrices d'accidents aigus paroxystiques, le problème du traitement au long cours. Sans parler de

la servitude qu'ils représentent, ils ne sont pas exempts de dangers. On connaît, en particulier, la gravité de certains accidents de sevrage.

Deux éventualités peuvent alors se présenter pour le malade :

— les traitements au long cours étant devenus maintenant beaucoup plus faciles, surtout avec la delta-cortisone, certains malades doivent « s'abonner » aux corticoïdes, leur maladie ne leur permettant pas de vivre autrement ;

— ou alors, le malade en est réduit à faire des traitements intermittents. C'est d'ailleurs en général ce que nous préférons pour nos patients. Nous cherchons habituellement à arrêter le traitement-relais par la delta-cortisone, soit avant que le malade ne quitte l'hôpital, soit au cours des semaines qui suivent sa sortie. Nous adoptons alors, dans ce dernier cas, une posologie rapidement dégressive. Les rechutes éventuelles sont traitées de la même manière.

J. — Utilisation d'autres corticoïdes :

A la Clinique Médicale « A », notre préférence va à l'A. C. T. H. en perfusion. Les produits hormonaux administrés par voie intra-musculaire, et surtout *per os*, paraissent agir moins rapidement : il en est ainsi de la cortisone, de la delta-cortisone et de l'hydrocortisone.

LAGÈZE, cependant, a eu d'excellents résultats avec l'hémisuccinate de delta-hydrocortisone, tout d'abord dans des complications œdémateuses pulmonaires d'origine grippale, ensuite dans le traitement de l'état de mal asthmatique (janvier 1958).

Dans ce dernier cas, plusieurs malades qui avaient résisté aux thérapeutiques habituelles, y compris l'A. C. T. H. en perfusions, furent améliorés dans les

minutes qui suivirent l'injection. Le résultat fut spectaculaire dans cinq cas, nul dans quatre cas. LAGÈZE admet une sorte de loi du « tout ou rien » : tout se passe comme si la résistance ou la sensibilité de chaque malade était d'emblée fixée.

Etant donné l'action extrêmement rapide du produit, l'auteur propose de l'utiliser comme « traitement-starter » : une perfusion d'hémisuccinate de hydrocortisone est mise en train et est doublée sur le champ d'injections intra-musculaires d'A. C. T. H. ou de corticoïdes buccaux.

Cette méthode que LAGÈZE propose d'utiliser dans le traitement de l'état de mal asthmatique serait sans aucun doute utilisable aussi dans le traitement des autres dyspnées paroxystiques.

K. — Conclusion :

Il nous a paru que les dyspnées paroxystiques pouvaient bénéficier dans la majorité des cas d'un traitement par l'A. C. T. H. en perfusions.

Il est certain que l'on possède avec l'A. C. T. H. en perfusions veineuses une arme thérapeutique de premier plan. Elle permet le retour rapide à une meilleure condition respiratoire ; la souffrance myocardique est plus rapidement soulagée.

A ce double titre, nous pouvons dire que la perfusion d'A. C. T. H. contribue au traitement de toutes les insuffisances respiratoires aiguës d'origine broncho-alvéolaire.

CHAPITRE IV

Accidents de la thérapeutique par l'A.C.T.H.

Lors de la découverte de l'A. C. T. H. et de ses puissantes actions, un enthousiasme excessif tendit à en élargir exagérément les indications et la posologie. Mais on s'aperçut rapidement que cette hormone miraculeuse n'étaient pas sans inconvénients, ni parfois même sans graves conséquences, et une réaction inverse arriva à en restreindre excessivement l'emploi et à ne l'utiliser qu'avec une extrême méfiance.

Disons tout d'abord que l'on peut observer, durant les premières heures de la perfusion, quelques incidents communs à toutes les perfusions : rougeur du visage, sensation de gonflement abdominal, sensation d'oppression, réaction fébrile légère. Ces accidents peuvent être dus au matériel de perfusion, entre autres aux pyrétogènes banaux. De toute façon, ce ne sont pas les accidents les plus importants.

Beaucoup plus importants sont les accidents dus à la corticothérapie en général. Ils sont maintenant fort bien connus. Nous allons cependant les rappeler brièvement :

Les petits signes d'hypercorticisme :

Dans la plupart des cas où l'A. C. T. H. et la cortisone sont données à fortes doses longtemps prolongées, on voit apparaître des petits signes d'hypercorticisme tels que : léger engraissement à type tronculaire, élargissement du faciès, vergetures, acné. L'ensemble réalise parfois l'aspect d'une petite maladie de Cushing, que vient compléter, chez la femme, l'apparition de pilosité à type masculin, gravité de la voix, etc... Les règles sont troublées ou s'arrêtent.

D'autres fois on voit apparaître une légère hypertension artérielle. Dans d'autres cas, plus fréquents, on voit apparaître des œdèmes qui se produisent presque infailliblement au bout d'un certain temps de traitement si le régime désodé n'est pas très strictement appliqué, ou s'il existe par ailleurs une cause (hépatique, rénale ou cardiaque) de rétention de l'eau et du sel.

La rétention du sodium s'annonce par une augmentation de poids, une élévation de la tension artérielle (liée à l'augmentation de la masse sanguine) et parfois par de la dyspnée et de l'oppression.

L'hormone peut entraîner parfois un certain degré d'insuffisance ventriculaire gauche : cet accident se produit assez souvent chez des sujets dont le myocarde est, par ailleurs, atteint.

La déperdition potassique s'annonce parfois par des signes cliniques tels que ballonnement du ventre, asthénie profonde, constipation, troubles du rythme à l'électrocardiogramme, qui cèdent rapidement à la prise quotidienne de 3 à 6 gr. de KCl.

Troubles métaboliques :

L'A. C. T. H., par son action néoglycogénétique, a un léger effet diabétogène qui se manifeste par :

— une augmentation de la flèche d'hyperglycémie provoquée ;

— un accroissement de la résistance à l'insuline ;

— à un degré de plus, par une hyperglycémie franche accompagnée ou non de glycosurie, mais en vérité très rarement d'acidose ou de signes diabétiques graves.

Le catabolisme protidique peut entraîner de la perte de poids, de la fonte musculaire, des vergetures et surtout une ostéoporose qui peut se compliquer de fractures spontanées des membres et des vertèbres : ces complications sont en réalité très rares.

Quant à l'anabolisme lipidique, il réalise surtout une obésité tronculaire.

Relations avec les infections :

L.A.C.T.H. et la cortisone, par son puissant effet anti-inflammatoire, empêche la multiplication des cellules granulomateuses, s'oppose à l'édification des barrages anti-infectieux, empêche la production des anticorps par les cellules réticulo-endothéliales, et laisse l'organisme sans défense devant les invasions microbiennes.

Elle peut ainsi créer des invasions redoutables si l'on n'a pas eu le soin d'accompagner la corticothérapie par tout le cortège des antibiotiques convenables.

Disons que ces aggravations sont en réalité assez peu fréquentes dans la clinique courante : mais il est important de les bien connaître.

Accidents digestifs :

C'est encore ici le pouvoir anti-inflammatoire joint à l'effet peptique et chlorhydrique qui fait le danger de l'A. C. T. H. et de la cortisone au cours des affections gastro-intestinales.

Dans la plupart des cas il s'agit d'une aggravation des lésions anciennes, passées inaperçues ou non manifestées par des symptômes assez nets pour avoir pu, à temps, constituer une contre-indication à la corticothérapie.

Dans d'autres cas, c'est la cortisone elle-même qui crée les lésions perforantes, souvent silencieuses, et de diagnostic difficile. Rarement les ulcérations s'annoncent par de brusques et foudroyantes hémorragies.

Accidents thrombo-emboliques :

Il n'est pas exceptionnel de rencontrer, en cours de traitement, de petites hémorragies cutanées, muqueuses, viscérales, et des taches de purpura disséminées sur la peau. Mais les seuls accidents hématologiques qui méritent d'être retenus sont les accidents thrombo-emboliques. On sait que les hormones cortico-surrénales augmentent la coagulation du sang. On trouve souvent un taux de prothrombine au voisinage de la normale, mais un test de résistance à l'héparine modifié dans le sens de l'hypercoagulabilité. Ces accidents thrombosants sont loin d'être exceptionnels, d'où l'indication absolue de mesurer le test de résistance à l'héparine avant d'entreprendre un traitement par la cortisone ou l'A. C. T. H., de conseiller aux malades les mouvements, la marche et, et, s'il en est besoin, les anticoagulants (héparine ajoutée à la perfusion).

Troubles psychiques :

Ils sont très fréquents.

La thérapeutique cortico-surrénale détermine dans 75 % des cas une certaine excitation psychique accompagnée d'euphorie, de logorrhée et d'insomnie. Mais il n'est pas exceptionnel de voir, en cours de traitement, les troubles aller plus loin et constituer de véritables psychoses. Leur fréquence varie de 1 à 10 % des cas selon les statistiques. Ces psychoses surviennent le plus souvent au cours ou au décours des traitements par de fortes doses prolongées. Cependant on peut les voir apparaître au décours de traitements assez courts par des doses modestes. Le rôle des prédispositions psychiques personnelles ou héréditaires semble capital dans la genèse de ces psychoses (huit fois sur dix environ, suivant DE GENNES), et l'antécédent d'une psychose, même légère, doit constituer, sauf urgence, une contre-indication absolue au traitement cortisonique.

Nous aurons l'occasion d'analyser, dans la deuxième partie de ce travail, l'observation d'une malade qui a présenté une psychose et un accident allergique au cours d'un traitement par perfusions veineuses d'A. C. T. H.

Accidents de choc :

Le traitement par les hormones cortico-surrénales apporte avec lui un puissant effet anti-allergique. Cependant, l'A. C. T. H., et l'A. C. T. H. uniquement, surtout lorsqu'elle est administrée par voie veineuse, n'est pas exempte de certains accidents de choc.

La deuxième partie de ce travail sera réservée aux accidents allergiques de l'A. C. T. H., et plus particulièrement aux dyspnées asthmatiformes provoquées par perfusions veineuses de cette hormone.

Nous ne les envisagerons donc pas ici.

CHAPITRE V

Contre-indications de l'A.C.T.H.

Les contre-indications de l'A. C. T. H. doivent être parfaitement connues avant d'instaurer un traitement par cette hormone. Nous en donnerons ici un aperçu général.

Tout d'abord, il convient de mentionner que l'A. C. T. H. étant l'hormone de stimulation cortico-surrénale, nécessite pour son emploi des surrénales intactes. Avant chaque traitement par cette hormone, il faudra donc mettre en œuvre le test de Thorn.

Les principales contre-indications de l'A. C. T. H. sont les suivantes :

Ulcère gastro-duodéal :

En cas d'ulcère gastro-duodéal, l'A. C. T. H. est absolument contre-indiquée pour la majorité des auteurs. De toutes façons l'hormone sera donnée avec les plus grandes précautions, une perforation pouvant se développer sans douleur et provoquer une péritonite aiguë muette.

Diabète :

Les stéroïdes aggravent le diabète, car ils sont hyper-glycémiants.

Troubles psychiques :

Ils sont souvent aggravés, ou même révélés par le traitement.

Tuberculose :

Classiquement, les tuberculoses ulcéro-nodulaires, les anciens tuberculeux stabilisés, ne sont pas justifiables de cette thérapeutique. Cependant la tuberculose n'est plus considérée aujourd'hui comme une contre-indication absolue, mais à la condition que les stéroïdes soient administrés sous protection d'antibiotiques.

Insuffisance cardiaque :

La rétention hydrique peut provoquer ou précipiter une insuffisance cardiaque.

Elle agit dans le même sens sur une hypertension.

Notons cependant que, ici aussi, la contre-indication n'est que relative. Elle est surtout valable pour les insuffisances cardiaques vraies. Par contre, nombre de petits insuffisants cardiaques — et nous en avons vu des exemples ci-dessus — peuvent bénéficier du traitement corticothérapique : il faudra seulement agir avec prudence.

Néphrite :

En effet, l'A. C. T. H. agit sur le catabolisme azoté. Pour l'établissement du traitement on se basera donc sur la valeur de l'azotémie et de l'albuminurie.

Femmes enceintes :

L'administration aux femmes enceintes est, pour la majorité des auteurs, déconseillée.

DEUXIÈME PARTIE

DYSPNÉES PAROXYSTIQUES
PROVOQUÉES PAR LES
PERFUSIONS VEINEUSES D'A.C.T.H.

CHAPITRE I

Rappel sur la constitution de l'A.C.T.H.

Il ne faut pas s'étonner que l'A. C. T. H. puisse donner des réactions allergiques, car c'est une molécule polypeptidique. Les communications qui ont été faites sur de telles réactions sont cependant peu nombreuses, fait paradoxal, car de tels incidents sont fréquemment rencontrés en clinique. La relative bénignité de ces accidents en est peut-être la cause.

Le fait n'est d'ailleurs pas nouveau : toutes les hormones hypophysaires, protéines complexes à poids moléculaire élevé, sont susceptibles de donner lieu à des réactions de sensibilisation lorsqu'elles sont introduites, le plus souvent de façon répétée, chez des sujets réputés allergiques.

Ces accidents n'ont pas manqué de se produire, et ils ont été signalés dès les premiers colloques de Philadelphie puis de Chicago consacrés au traitement par l'A. C. T. H.

Ce n'est qu'en 1943 que l'A. C. T. H. a pu être isolée par deux groupes d'expérimentateurs, indépendamment les uns des autres, et par des méthodes de fractionnement différentes : à partir de l'hypophyse de porc par LI, EVANS et SIMPSON à Berkeley, à partir de l'hypophyse de mouton par SAYERS, WHITE et LONG à New-Haven.

L'extraction de l'A. C. T. H. est complexe, comme l'est celle de toutes les hormones protéiques fragiles. Elle se fait par précipitation fractionnée dans des solvants organiques.

On ne doit donc pas s'étonner que les préparations d'A. C. T. H. contiennent de nombreuses impuretés protéiniques.

On peut lire dans la documentation d'un laboratoire qui fabrique l'A. C. T. H. : « Rappelons que l'A. C. T. H. n'a jamais été préparée à l'état pur et, qu'en toute honnêteté, on doit parler d'hormone purifiée et non d'hormone pure ». En effet, on prépare aujourd'hui diverses marques d'A. C. T. H. à peu près exemptes d'extraits post-hypophysaires (dont on connaît les propriétés vaso-constrictrices) et de plus en plus purifiées, mais il persiste toujours 40 à 60 % d'impuretés protéiniques (L. DE GENNES).

De fait, outre la pitressine, les préparations d'A. C. T. H. peuvent contenir aussi divers principes, hormonaux ou non, inconnus.

CHAPITRE II

— (

Nature des Accidents allergiques à l'A.C.T.H.

Les publications concernant les réactions allergiques à l'A. C. T. H., peu nombreuses lorsqu'on a commencé à utiliser cette hormone, deviennent cependant, actuellement, de plus en plus abondantes dans la littérature : ceci étant dû à son utilisation de plus en plus fréquente.

Nous donnerons d'abord quelques exemples de ces accidents allergiques choisis, parmi les plus caractéristiques, dans la littérature mondiale :

HENCH avait déjà attiré l'attention, dans ses premiers rapports sur l'A. C. T. H., à propos des maladies rhumatismales, sur la possibilité de réactions urticariennes liées à cette thérapeutique.

Après lui, TRAEGER, en 1949, a rendu compte, au cours de la Première Conférence sur l'A. C. T. H., de quatre cas avec réactions allergiques, survenues sur un ensemble de dix-neuf cas traités par l'A. C. T. H. Cet auteur avait déjà eu l'idée de procéder à un test cutané avec une préparation d'A. C. T. H. et il avait pu déceler ainsi une réaction positive dans deux cas.

Au cours de la Deuxième Conférence sur l'A. C. T. H., BROWN et HOLLANDER ont rendu compte de leurs observations effectuées sur un total de 208 malades, pour la plus grande part rhumatisants, qui avaient été traités par l'A. C. T. H. et dont 7 (soit

3 %) présentaient des réactions allergiques. Parmi ces derniers, 4 eurent des réactions tellement fortes que les auteurs furent obligés d'interrompre le traitement.

La même année, et au cours de la même Conférence, STEVENSON décrit des réactions allergiques provoquées par l'administration d'A. C. T. H. chez 6 malades sur un total de 113, soit un pourcentage de 5 % d'accidents allergiques.

En 1951, FEINBERG observe des réactions allergiques sous forme d'œdème de Quincke, d'urticaire et de collapsus cardio-vasculaire.

En 1952, VAN UFFORD rapporte le cas d'une jeune femme asthmatique dont la mort survient une heure après une perfusion d'A. C. T. H.

En 1954, BRODWALL fait une étude en Norvège avec un rapport relatif à 25 cas traités par l'A. C. T. H. ; sur ces 25 malades, 3 présentent des réactions allergiques vérifiées par tests cutanés.

En 1954, P. D. SWINBURN décrit des réactions d'hypersensibilité à la corticotrophine chez 2 % de ses malades, telles que bronchospasme avec dyspnée paroxystique, urticaire, œdème angionévrotique.

H. ARNOLDSSON, de Göteborg, en Suède, publie des travaux importants en 1955. Ils portent sur 106 asthmatiques traités de façon plus ou moins longue par l'A. C. T. H. Sur ces 106 malades, 10 présentèrent des réactions allergiques. Dans la majorité des cas, la réaction fut bénigne et consistait en une accen-tuation de l'asthme, urticaire ou des symptômes gastro-duodénaux. Dans 4 cas cependant, il se produisit un choc cardio-vasculaire qui, bien que rapidement jugulé, n'en était pas moins très inquiétant.

En 1956, A. EISALO rapporte le cas d'une femme de 26 ans, souffrant d'asthme, et chez laquelle l'injection de 30 unités de corticotrophine par voie intramusculaire, 15 minutes auparavant, entraîna un choc cardio-vasculaire qui mena la malade à la mort en

quelques minutes. L'A. C. T. H. injectée était de la Cortrophine-Z Organon (cortrophine d'origine porcine contenant des sels de zinc). Dans les antécédents de la malade on retrouve que celle-ci a été traitée à deux reprises par de la corticotrophine : la première fois, trois ans auparavant, elle fut traitée pendant une semaine avec de l'A. C. T. H. de baleine ; la seconde fois de la Cortrophine-Z Organon lui fut injectée pendant trois jours, six semaines avant l'injection fatale. Il semble donc que la malade s'est sensibilisée à l'A. C. T. H. durant cette seconde période de traitement par l'hormone.

En 1957, U. SÉRAFINI et ses coll. rapportent le cas d'une femme de 55 ans qui présentait depuis plus d'un an un état subasthmatique. Les différents traitements appliqués n'avaient donné aucun résultat appréciable. Il est important de souligner à ce propos que de nombreuses injections d'extraits hypophysaires avaient été pratiquées à la malade auparavant. Le traitement fut commencé avec 50 mgr. d'A. C. T. H. par jour, distribués en quatre doses. Le quatrième jour il fallut suspendre le traitement car il se vérifia une accentuation de l'état de la malade : une crise d'asthme, particulièrement intense, se manifestait constamment quelques minutes après l'injection d'A. C. T. H.

Il y a quelques mois, M. PASTEUR VALLÉRY-RADOT écrivait dans la *Presse médicale* : « Pour les allergies hypophysaires il faut faire une place spéciale à l'A. C. T. H.... Ce sont des manifestations cutanées (urticaire, œdème de Quincke), ou de l'asthme, ou de la fièvre, ou des manifestations à type de maladie sérique. Il s'agit parfois de sujets résistants à l'A. C. T. H. ».

Récemment, J. CHARPIN et A. ZAFIROPOULO, de Marseille, ont rapporté 11 cas d'allergie à l'A. C. T. H. Il s'agit avant tout d'accidents cutanés, présentés par 10 sur 11 de leurs malades, à type de grande

urticaire ou de prurit généralisé avec rubéfaction du thorax et de la face ; ces urticaires sont assorties ou non d'œdème de Quincke et de malaises généraux. Sur les 11 malades, 4 présentèrent des crises d'asthme, ce qui, pour les auteurs, est peu si l'on considère que ces sujets étaient tous traités pour asthme ou pour insuffisance respiratoire chronique. Un de ces malades, cependant, a présenté une dyspnée asthmatiforme d'allure sévère.

Nous avons pensé qu'il serait utile de rapporter dans ce travail les observations de ces quatre malades :

OBSERVATION N° 1

M^{me} Bor..., 29 ans, est atteinte depuis un an d'un asthme et d'un coryza spasmodique qui sont apparus à la suite d'un premier accouchement. Bien qu'elle présente des stigmates d'allergie indiscutables (muqueuse nasale « allergique », antécédents d'eczéma, d'urticaire à différents aliments et au pyramidon, notion d'asthme chez la mère et le grand-père maternel), les tests sont négatifs. Le caractère rebelle des crises d'asthme contraint à employer l'hormonothérapie. Première cure de un mois de delta-hydrocortisone en décembre 1955. Arrêt d'une semaine : reprise des crises. On prescrit à nouveau de la cortisone, mais comme « starter » on utilise une injection intramusculaire d'A. C. T. H.-retard au zinc d'origine porcine (40 unités) le 5 janvier 1956. Urticaire généralisée très prurigineuse qui cède en quarante-huit heures au Phénergan. La malade va bien alors et son traitement est continué par la delta-cortisone. Au cours de l'année 1956 cette malade reçoit à plusieurs reprises des injections d'A. C. T. H. mélangées à une ampoule d'Antistine sans d'autres accidents que de petites réactions urticariennes aux points de piqûre. Le 2 juin 1957, on pratique par erreur l'injection de 25 mgr. d'une A. C. T. H. porcine ordinaire, alors qu'on croyait utiliser l'A. C. T. H. habituelle. Cette injection déclenche une violente crise d'asthme dans le quart d'heure qui la suit.

OBSERVATION N° 2

M^{me} Roc..., 36 ans, présente depuis quatre ans un asthme et un coryza spasmodique allergiques. Tests positifs aux poussières de maison et aux plumes. Il s'agit d'une jeune femme nerveuse qui accuse un syndrome prémenstruel très net. Dans les antécédents de la malade on retrouve, à deux reprises, des injections intra-dermiques d'une A. C. T. H. de provenance animale inconnue. Les deux fois l'injection a déclenché, dans l'heure qui a suivi, une très forte crise d'asthme.

OBSERVATION N° 3

M. Pie..., 27 ans, maçon, est allergique à des inhalants divers : poussières de maison, plumes, squames. Après divers traitements on n'obtient aucune amélioration : l'asthme demeure rebelle, gênant gravement l'activité professionnelle. Le 7 mai 1956, on pratique, sans incident une injection d'A. C. T. H. porcine au zinc et on institue un traitement cortisonique. Le 5 avril 1957, on prescrit une nouvelle injection d'hormone-retard qui déclenche, 3/4 d'heure après, une dyspnée asthmatiforme avec gêne respiratoire. Celle-ci s'estompe avec l'apparition d'une urticaire généralisée.

OBSERVATION N° 4

M. Bla..., 67 ans, présente une vieille bronchorrhée chronique dyspnéisante traitée par la delta-cortisone à petites doses. Il reçoit sans incidents, en janvier 1957, une première injection d'A. C. T. H. porcine au zinc. En mai 1957, une deuxième injection donne une légère rougeur du visage et de la face antérieure du thorax. Le 4 juin 1957, la troisième piqûre déclenche, deux heures après, une urticaire géante, prédominant à la face, accompagnée d'une dyspnée asthmatiforme très violente avec cyanose. Adrénaline et Multergan injectables retablissent la situation.

OBSERVATION DU SERVICE :

M^{me} Var... M., âgée de 46 ans, sans profession, entre le 26 mai à la Clinique médicale « A », dans le Service de M. le professeur BOULET.

Depuis l'âge de 17 ans, la malade se plaint de crises d'asthme typiques : crises de dyspnée avec sensation d'étouffement, soif d'air. La malade se lève pour ouvrir les fenêtres. Les crises sont à prédominance nocturne et pratiquement quotidiennes depuis l'âge de 17 ans. Elles sont sans périodicité apparente, et en particulier elles n'ont aucun rythme commun avec celui de la menstruation.

La malade se traite, depuis longtemps, par de l'adrénaline qui apporte une amélioration, passagère, mais à des doses relativement fortes. Fait important, la malade déclare avoir pris en outre des extraits hypophysaires en pulvérisations nasales.

La malade présente aussi des ménométrorragies, ainsi qu'un syndrome douloureux rachidien existant depuis deux ou trois ans. Enfin, céphalées à localisation bitemporale et d'installation ancienne.

A l'examen cardio-vasculaire on trouve une dyspnée d'effort et un œdème malléolaire vespéral. Le rythme cardiaque est rapide (100 puls./min.), mais régulier. La tension artérielle est à 12/8.

A l'auscultation pulmonaire, on trouve de nombreux râles sibilants sur les deux plages.

Au toucher vaginal, on trouve un col induré sur tout son pourtour. Un examen gynécologique est aussitôt demandé, lequel montre un hyperfonctionnement glandulo-kystique de l'endomètre : il s'agit donc de troubles par hyperfolliculinie. Il est vraisemblable que cette hyperœstrogénie est le support de la maladie asthmatique.

On installe donc un double traitement chez cette malade : Stérandryl d'une part et Cortancyl d'autre part. Cette dernière médication stoppe les crises d'asthme et, après cinq jours d'arrêt de traitement, on n'observe aucune rechute.

La malade quitte alors le Service le 29 juin 1957.

La patiente revient dans le Service six mois plus tard, soit le 7 janvier 1958. Elle est alors en état de mal asthmatique.

A l'interrogatoire, la malade avoue qu'elle a recommencé à se soigner à l'aide de pulvérisations d'Adréna-line et, depuis dix jours, elle a noté une nette accentuation de la dyspnée. On porte le diagnostic d'asthme drogué ».

La dyspnée est extrême, avec râles sibilants sur les deux plages pulmonaires. Il n'y a pas de signes d'insuffisance cardiaque : la tachycardie est modérée (98 puls./min.), il n'y a pas d'œdème ni de gros foie douloureux.

Les examens biologiques pratiqués à l'entrée ne montrent aucune anomalie appréciable.

La vitesse de sédimentation est à 20/46.

L'électrocardiogramme et la radiographie thoracique sont pratiquement normaux.

Le 9 janvier, on installe un traitement par le Caréna intraveineux, la Théophylline en suppositoires et du Stérandryl intramusculaire deux fois par semaine. Une saignée de 500 cm³ est ensuite pratiquée.

Le 11 janvier, on utilise l'A. C. T. H. en perfusion intraveineuse de 25 mgr. Au troisième jour, il se produit, quelques heures après la mise en train de la perfusion, un véritable choc avec accentuation extrême de la dyspnée. La malade respire très mal, sa respiration est rapide et haletante. On note des sueurs, de l'angoisse, une tachycardie à 120. Il y a un véritable collapsus cardio-vasculaire. Devant ces signes, on interrompt aussitôt les perfusions d'A. C. T. H. La malade reçoit du Largactil et du Phénergan intramusculaires, ainsi que du Caréna et du Cédilanide intraveineux. En outre, on remplace l'A. C. T. H. par le Cortancyl.

L'état dyspnéique de la malade s'améliore rapidement, mais c'est alors que se développent des manifestations psychiâtriques avec confusion mentale, dont il est difficile de préciser l'origine (rôle du traitement ou état psychique antérieur ?). Un électroencéphalogramme est demandé ; il montre un tracé peu volté, légèrement ralenti, avec rythmes rapides, sans indication sur les troubles fonctionnels que présente la malade.

Quoi qu'il en soit, tout en continuant le Cortancyl à doses dégressives, nous utilisons l'acide glutamique sous forme de Glutamag et de Vivacalcium en perfusions. Nous avons pu ainsi obtenir la disparition presque complète des anomalies mentales.

La malade quitte le Service le 11 février 1958.

En résumé :

Il s'agit d'une malade qui présente un asthme drogué, devenu rebelle à la thérapeutique. Devant le succès obtenu par le cortancyl lors d'un premier séjour de la malade dans le Service, on décide de la traiter par perfusions veineuses d'A. C. T. H. Mais à la troisième perfusion apparaît une recrudescence extrême de la dyspnée avec sensation d'étouffement. Un collapsus est associé. On arrête aussitôt l'A. C. T. H. et on met en œuvre un traitement symptomatique. La malade récupère alors.

Discussion :

Nous sommes en présence d'une allergie à l'A. C. T. H., confirmée par les faits suivants :

- La malade s'est sensibilisée à l'hormone par des pulvérisations nasales d'extraits hypophysaires ;
- lors d'une nouvelle administration d'A. C. T. H. les accidents surviennent alors : dyspnée accompagnée de collapsus. Il est à noter que les accidents ne sont survenus qu'à la troisième injection.

Il s'agit donc d'une réaction anaphylactique chez une malade déjà traitée par l'hormone.

CHAPITRE III

Pathogénie des accidents allergiques à l'A.C.T.H.

A. — RAPPEL SUR L'ALLERGIE EN GÉNÉRAL.

Il y a plus de cinquante ans que VON PIRQUET créa le mot « allergie » pour désigner en pathologie humaine l'état de « réactivité changée » que RICHTER avait, quatre ans plus tôt, découvert chez l'animal.

Qu'est-ce que l'allergie ? C'est un état d'hypersensibilité chez l'homme, où les anticorps, suscités par un premier contact avec l'antigène, sont fixés sur certaines cellules. L'ensemble de ces cellules forme ce qu'on appelle le « tissu de choc ». Lorsqu'un antigène pénètre à nouveau dans cet organisme sensibilisé, l'union antigène-anticorps se fait à la surface des cellules de choc avec mise en liberté de substances qui sont responsables des syndromes cliniques observés. Ceux-ci se caractérisent essentiellement par de l'œdème localisé, une exsudation importante de plasma hors des capillaires dilatés et par un spasme de la musculature lisse.

Antigènes et anticorps se définissent complémentai-
rement l'un par l'autre : peut être considérée comme

antigène toute substance qui, pénétrant dans un organisme à qui elle est étrangère, provoque dans le sérum sanguin ou dans les tissus l'apparition d'anticorps. L'antigène et l'anticorps, par une réaction étroitement spécifique, sont capables de se fixer l'un à l'autre.

Les antigènes, dans leur état le plus typique, sont des substances protéiques, de poids moléculaire élevé allant de 5.000 à 300.000 et plus. Chacun d'eux a une spécificité chimique rigoureuse qui tient à la qualité et au nombre des acides aminés qui composent sa molécule, mais aussi à leur arrangement. Disons seulement que de nombreux corps, non protéiques, peuvent se comporter comme des antigènes : ce sont les haptènes.

Les anticorps sont des gamma-globulines de poids moléculaire élevé, supérieur à 150.000.

Dans tous les phénomènes allergiques le mécanisme semble être toujours le même, les différentes affections allergiques ne se différencient et n'acquièrent un caractère propre que par la localisation du tissu de choc. En général ce tissu de choc sera l'appareil respiratoire, l'appareil digestif, l'appareil vasculaire et les téguments.

On peut retenir les notions suivantes :

— le mécanisme de la réaction allergique est toujours le même ;

— les antigènes, suivant leur nature chimique, donneront plus ou moins volontiers des réactions allergiques, et iront, dans une certaine mesure, se fixer dans des organes différents.

Dans les réactions anaphylactiques et la plupart des manifestations allergiques, le rôle de l'histamine devient de plus en plus évident au fur et à mesure que s'affinent les investigations des biochimistes et des physiologistes : l'hypothèse formulée par DALE en 1910 est devenue aujourd'hui une certitude. On peut

affirmer que tout phénomène allergique est conditionné par la réaction entre l'antigène et l'anticorps spécifique, et que c'est l'histamine endogène, mise en liberté à cette occasion, qui est génératrice des phénomènes cliniques. A l'heure actuelle, l'opinion prévaut que les mastocytes sont certainement des réservoirs importants d'histamine tissulaire, sans en être d'ailleurs les dépositaires exclusifs (B. N. HALPERN).

Les expériences de ces dernières années suggèrent, qu'en dehors de l'histamine, d'autres substances peuvent être libérées au cours des réactions allergiques : 5 hydroxytryptamine, bradykinine. Les recherches récentes et particulièrement intéressantes de BROCKLEHURST montrent que la perfusion d'un poumon de sujet asthmatique avec l'antigène spécifique détermine la libération, à côté de l'histamine, de la 5 hydroxytryptamine et de la bradykinine, d'une autre substance qui a le pouvoir de provoquer un spasme prolongé des bronches humaines. L'action de cette substance n'est pas inhibée par les antihistaminiques de synthèse.

B. — ESSAIS D'EXPLICATION DE L'ALLERGIE A L'A. C. T. H.

Plusieurs facteurs sont susceptibles de se comporter comme des antigènes dans les préparations d'A. C. T. H. du commerce :

— *l'A. C. T. H. elle-même*, car c'est, comme nous l'avons vu, une molécule polypeptidique. D'autres hormones hypophysaires, contenues dans ces mêmes extraits, seraient d'ailleurs capables de jouer le même rôle ;

— *les impuretés protéiniques* (40 à 60 %) provenant de l'animal d'où a été extraite l'hormone ;

— les *substances-retard* contenues dans les extraits hypophysaires injectables par voie intramusculaire ;

— les *médications diverses* (et en particulier l'héparine), que l'on ajoute parfois aux perfusions.

Nous voyons que de nombreuses hypothèses peuvent être formulées au sujet de l'allergie : à l'A. C. T. H. Nous allons les envisager successivement :

1° Rôle de l'A. C. T. H. elle-même :

Il a été mis en évidence par divers auteurs :

En 1952, STEVENSON observe six réactions allergiques chez ses malades traités par l'A. C. T. H. de porc et de bœuf. Il pratique alors des tests cutanés avec les diverses préparations de l'hormone et avec l'albumine des animaux correspondants : il trouve que les tests cutanés sont positifs pour l'hormone, mais négatifs pour l'albumine du même animal (porc ou bœuf). L'allergie serait donc due à l'hormone elle-même, ou à une autre hormone hypophysaire contenue dans la préparation.

La même année, P. D. SWINBURN soigne à Hastings (Angleterre) une malade de 27 ans pour une dermatose exsudative du visage. Des injections intramusculaires de 10 unités de corticotrophine d'origine porcine lui sont faites pendant une durée de vingt-sept jours suivies d'injections de 25 unités pendant une durée de six jours. Un mois après, la malade se fait soigner à nouveau pour une dermatose aiguë et elle reçoit cette fois 25 unités de corticotrophine d'origine bovine en intra-musculaires. Dix minutes après la malade devient inconsciente et des signes de faillite cardio-vasculaire apparaissent. Des tests cutanés furent pratiqués chez cette malade : ils ne montrèrent aucune réaction positive à la viande de

porc ou de bœuf. L'auteur en conclut que la sensibilisation n'est pas due aux protéines animales, mais à l'hormone elle-même.

En 1955, ARNOLDSSON publie en Suède des travaux importants sur 106 asthmatiques, dont 10 présentent des réactions allergiques à l'A. C. T. H.

Sur ces 10 malades tous avaient déjà eu de l'A. C. T. H. auparavant, soit par un traitement continu, soit par de petites doses répétées ; l'intervalle le plus bref entre la première injection d'A. C. T. H. et l'apparition des symptômes était de deux mois.

ARNOLDSSON et ses coll. pratiquèrent des tests chez ces 10 malades. Pour cela ils préparèrent une solution physiologique étendue d'A. C. T. H. au 1/10.000^e (car lorsqu'on étend au 1/1000^e et surtout au 1/100^e on n'est pas sûr de réactions non spécifiques). Les résultats obtenus sont consignés dans le *tableau I*.

Devant ces résultats, ARNOLDSSON et ses coll. décidèrent d'étudier de façon systématique l'allergie à l'A. C. T. H. en pratiquant sur une plus grande échelle des tests cutanés à cette hormone. Ils effectuèrent alors des tests cutanés sur 192 malades dont :

— les 106 asthmatiques envisagés précédemment (qui avaient déjà reçu un traitement par A. C. T. H. à une ou plusieurs reprises) ;

— 66 asthmatiques qui n'avaient encore jamais reçu d'A. C. T. H. avant le test ;

20 individus sains et non allergiques (comme témoins).

Les tests furent effectués avec de l'hypophyse de bœuf et de l'hypophyse de porc. En outre, tous les malades furent testés à titre de contrôle avec de l'albumine de bœuf et de l'albumine de porc. Finalement les auteurs procédèrent sur toutes les personnes à tests cutanés positifs à la réaction de Prausnitz-Künster.

Les résultats sont consignés dans le *tableau n° II*.

TABLEAU N° I

Réactions allergiques après administration d'A.C.T.H.
(pour faire apparaître l'intensité de la réaction,
la papule d'un diamètre de 10 mm. ou plus est
indiquée avec trois croix).

Malades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sexe	50	40	67	58	49	36	69	65	67	69
Sexe	M	F	F	F	M	F	M	F	F	M
Urticaire	+		+	+	+				++	+
Dyspnée asthmatiforme								+		
Symptômes gastro-intestinaux				+		+				
Collapsus circulatoire				+		+	+		+	
Test cutané à l'ACTH	+	+	—	+	+	+	+	—	+	+
au 1-10.000	+	+		+	+	+	+		+	+
Réaction de Frausnitz-kunster	—	+		+	—	+	+		+	+

TABLEAU N° II

Tests cutanés à l'A. C. T. H. à la dilution de 1/10.000

Nombre de cas Tests à l'A.C.T.H. positifs Réaction sed Frausnitz-Kunster Tests à l'A.C.T.H. négatifs	Sujets ayant déjà reçu de l'A.C.T.H.	Sujets n'ayant jamais reçu d'A.T.C.H.	Témoins
	106 35 7 71	66 8 1 58	20 20 8

On voit dans ce tableau que :

— le test est positif dans 35 des 106 cas (malades auxquels on avait déjà administré de l'A. C. T. H.). Parmi ces 35 malades 7 ont présenté une réaction de Prausnitz-Künster positive : ils font d'ailleurs partie des 10 malades mentionnés plus haut (voir le tableau n° 1) qui avaient présenté des réactions allergiques ;

— parmi les 66 asthmatiques qui n'avaient jamais reçu d'A. C. T. H. 8 ont présenté, et ceci mérite d'être souligné, une réaction positive très nette. Et l'un d'eux avait même une réaction de Prausnitz-Künster positive ;

— les 20 témoins sains étaient tous négatifs.

Enfin, les tests de contrôle effectués avec l'albumine correspondante étaient tous négatifs.

Malheureusement, les auteurs n'ayant pu se procurer de l'A. C. T. H. de bœuf et de baleine qu'à la fin de leur série d'observations, n'ont pu procéder à l'exécution de tests cutanés avec de l'A. C. T. H. de différentes espèces animales que dans un nombre restreint de cas. Toutefois, dans les deux cas où il leur a été possible d'étudier toutes ces préparations en même temps elles se sont toutes avérées également positives. Autrement dit, quand le patient était positif à l'A. C. T. H. de bœuf, il était également positif à l'A. C. T. H. de porc ou de baleine, et inversement.

ARNOLDSSON et ses coll. se posent alors une autre question : est-ce que la réaction cutanée n'est pas due exclusivement aux impuretés de la préparation ? Ils emploient alors pour leur test une préparation d'A. C. T. H. présentée par le laboratoire comme « purissimum ». Or le résultat a été exactement le même qu'avec les préparations d'A. C. T. H. que l'on trouve habituellement dans le commerce.

Il semble donc, d'après les travaux d'ARNOLDSSON, que :

— la sensibilisation est conditionnée par la corticotrophine elle-même ;

— l'espèce animale d'où on extrait l'hormone n'entre pas en jeu.

MM. J. CHARPIN et A. ZAFIROPOULO, de Marseille, ont présenté, il y a quelques mois 11 cas d'allergie à l'A. C. T. H. dont 4 cas avec dyspnée paroxystique (voir le *tableau n° III*).

Les auteurs, toutes les fois que cela leur est possible, soumettent leurs malades à un jeu de tests intradermiques répondant à différents produits d'origine hypophysaire.

Les résultats obtenus sont consignés dans le *tableau n° IV*.

Les auteurs se demandent d'abord si la nature du véhicule-retard peut jouer un rôle. En fait, il n'en est rien, puisque certains des malades (1, 3 et 6) ont accusé des accidents aussi bien avec des A. C. T. H. ordinaires qu'avec des A. C. T. H.-retard et que les tests se sont révélés également positifs avec les différentes formes de cette hormone (*tableau n° IV*).

Ils s'interrogent ensuite sur l'importance de l'origine animale du produit utilisé. Celle-ci paraît négligeable, puisque tous les malades sont sensibles aussi bien aux hormones ovine et bovine (hormones somatotropes) qu'aux hormones porcines.

Enfin, il est à noter que les tests pratiqués avec deux types d'hormones somatotropes ont été régulièrement positifs. Ceux qui ont été réalisés avec une hormone gonadotrope et un extrait post-hypophysaire du commerce, ont été un peu moins régulièrement et moins fortement positifs.

TABLEAU N° III

N°	Nom	Sexe	Age	Nature de l'A.C.T.H. responsable	Piqûre	Accidents
1	BOR...	F	29	Cortrophine ordinaire en intra- muscul	1 ^{ere}	Urticaire <i>Althme</i>
2	ROC...	F	36	Cortrophine en intravein.	1 ^{ere}	<i>Althme</i>
3	CEC...	F	29		6 ^e	Urticaire
4	ARN...	F	54	Cortrophine retard au zinc	7 ^e	Malaise général Urticaire
5	TUR...	F	54	idem	?	Malaise général
6	MOL...	F	53	Cortrophine en intravein.	?	Prurit généralisé
7	GRA...	F	57	Cortrophine retard au zinc idem	9 ^e	Malaise général
8	PIE...	M	27		2 ^e	Urticaire éante Urticaire
9	de...	F	56	idem	2 ^e	<i>Althme</i>
10	POL...	F	55	idem	3 ^e	Urticaire
11	BLA...	67	M	idem	3 ^e	Œdème de Quincke <i>Althme</i> légère Urticaire

TABLEAU N° IV

Nature du test	BOR...	ROC...	CEC...	ARN...	MOL...	PIE...	de...	POL...	BLA...	GRA...
A.C.T.H. porcine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
A.C.T.H. porcine au zinc	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Viande de porc	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A.C.T.H. ovine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Viande de Mouton	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hormone somatotrope bovine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2 ^e hormone somatotrope bovine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Post-hypophyse de bœuf	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Viande de bœuf	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hormone gonadotrope de cheval	?	0	+	0	0	+	+	0	+	+
	+					+	+			

Il semble donc que les malades soient sensibles à une hormone hypophysaire, qui peut être l'A. C. T. H. mais qui se rencontre dans tous les extraits hypophysaires du commerce, quelle que soit leur spécialisation fonctionnelle.

FEINBERG et ses coll., en 1951, rapportent le cas d'une femme de 60 ans qui, après un traitement par la cortisone pour rhumatisme, reçoit 25 mgr. d'A. C. T. H. La malade, au bout de cinq minutes, a une urticaire généralisée, un œdème angionévrotique du larynx, une dyspnée asthmatiforme et un état de choc profond. Des tests cutanés avec de l'A. C. T. H. de porc, de bœuf et de mouton donnèrent des réactions positives à des dilutions supérieures à 1/10 million. De l'extrait musculaire de bœuf et de porc donnèrent par contre des réactions négatives. Ici aussi, il semble s'agir d'une hypersensibilité spécifique.

Plus récemment, M. B. N. HALPERN rapporte, dans la *Presse médicale*, qu'il a pu, avec une méthode nouvelle basée sur l'agglutination des érythrocytes copulés avec l'antigène à l'aide d'un pont benzidine, déceler chez des malades allergiques à l'A. C. T. H. les anticorps spécifiques anti-A. C. T. H. Cette donnée viendrait donc confirmer les hypothèses que nous avons envisagé précédemment.

2° Rôle des impuretés protéiniques :

L. DE GENNES écrit en 1955 : « L'A. C. T. H., surtout lorsqu'elle est administrée en perfusions veineuses lentes, n'est pas exempte de certains accidents allergiques, surtout chez les prédisposés, tels que les urticariens et les asthmatiques. La voie sous-cutanée elle-même a pu donner, même avec de petites doses d'A. C. T. H., des accidents dramatiques et parfois même mortels... Il s'agit de réactions allergiques à

telle ou telle protéine animale chez des sujets sensibilisés aux albumines de bœuf ou de porc par des injections faites plusieurs mois auparavant ».

D'après cet auteur l'allergie à l'A. C. T. H. serait donc due, non pas à l'hormone elle-même, mais aux albumines de l'animal d'où elle est extraite.

J. H. SOLEM et O. RÖMCKE en arrivent aux mêmes conclusions : les auteurs traitent 40 malades (dont 31 rhumatisants et 4 asthmatiques) pendant une durée allant de six à vingt-six mois par de l'A. C. T. H. « Cortico-Dépôt » (solution d'ACTH de baleine, d'origine norvégienne, avec un complexe zinc-protamine). Chez 3 de leurs patients des phénomènes allergiques survinrent. Les auteurs démontrent que leurs malades étaient également devenus allergiques aux préparations hypophysaires d'origine bovine (pituïtrin, pitocin, pitressine) ; les malades étaient en outre hypersensitifs à l'A. C. T. H. ordinaire (ACTH Armour). Par contre, ils n'étaient pas allergiques à une A. C. T. H. hautement purifiée telle que l'HP ACTH Armour. Les auteurs en déduisent que leurs malades étaient devenus allergiques aux impuretés protéiniques des préparations hypophysaires.

BROWN et HOLLANDER vont même plus loin : ils pensent que l'allergie est conditionnée par la nature même de la préparation : soit A. C. T. H. de bœuf, soit A. C. T. H. de porc. Ils effectuent en effet des tests cutanés et trouvent des réactions positives à l'A. C. T. H. de porc ; par contre, les réactions cutanées effectuées sur les mêmes malades avec une préparation d'hypophyse de bœuf se révèlent toujours négatives. Ils en concluent :

— l'allergie n'est pas due à l'A. C. T. H. elle-même ;

— elle est due aux protéines de porc, mais non aux protéines de bœuf.

3^o Rôle de l'auto-allergie hormonale :

On peut logiquement envisager que l'allergie à l'A. C. T. H. se présente comme une sensibilisation de l'organisme à ses propres hormones (auto-allergie hormonale).

La notion d'auto-anticorps naquit en 1900 ; c'est alors que MÉTALNIKOFF essaya de prouver qu'un organisme animal peut élaborer des anticorps vis-à-vis de ses propres tissus. Cette notion laisse admettre que, dans certaines conditions, une substance peut devenir antigène, même si elle fait partie intégrante et constitutive de l'organisme considéré.

Cette hypothèse a été prouvée surtout pour les hormones génitales :

Une observation typique est celle de WIDAL, ABRAMI et DE GENNES : il s'agissait d'une femme qui devint asthmatique à 14 ans, au moment même où s'établirent ses règles : l'asthme disparut lorsqu'elle devint enceinte et réapparut avec les règles, puis disparut dès la ménopause.

C'est aux travaux de ZONDEK et BROMBERG, en 1945, que l'on doit la preuve de cette endo-allergie. Ils firent des intra-dermo-réactions avec les hormones suivantes : œstradiol, œstrone, progestérone, prégnandiol, testostérone, androstérone, acétate de désoxycorticostérone. Les femmes testées présentaient un syndrome allergique à la période prémenstruelle. Sur 165 femmes testées, ils obtinrent dans 70 % des cas des réactions positives en vingt-quatre à quarante-huit heures. Les témoins ne réagissaient pas. Ces auteurs firent cette autre constatation remarquable : le sérum d'une femme présentant un syndrome allergique prémenstruel fut prélevé juste avant les règles et fut injecté dans le derme d'une femme normale à la période prémenstruelle : il se produisit une réaction locale. Le sérum, s'il était prélevé à la période

intermenstruelle, était inactif. Il s'agissait donc d'une véritable réaction de Prausnitz-Künster spontanée.

Le phénomène d'auto-allergie aux hormones génitales semble donc bien prouvé, du moins dans certains cas.

Il est beaucoup plus difficile à mettre en évidence pour les autres allergies hormonales.

ARNOLDSSON, cependant, y fait appel pour expliquer des réactions positives à l'A. C. T. H. chez des sujets qui n'ont jamais reçu de cette hormone (voir ci-dessus, tableau n° II, 2^{me} colonne).

Mais ce n'est pas l'avis de la très grande majorité des auteurs : ils ne reconnaissent que l'allergie aux hormones génitales. Pour M. PASTEUR VALLÉRY-RADOT, l'allergie aux autres hormones est bien sujette à caution.

4° Autres causes possibles :

On doit envisager ici les *substances dites « retard »* que l'on ajoute à certaines préparations hypophysaires.

Disons tout de suite que ce facteur ne semble pas important. En effet, nous avons vu que les injections intraveineuses d'A. C. T. H., qui ne contiennent pourtant pas de substances-retard, sont susceptibles de donner des réactions allergiques. Ce sont même ces préparations qui en donnent le plus souvent.

L'allergie à l'A. C. T. H. peut être due également à certains médicaments ajoutés aux perfusions. Ici, nous pensons surtout à l'*Héparine*, administrée en même temps que l'A. C. T. H. dans le but de diminuer les risques de thrombo-embolies.

Son extraction s'effectue en effet à partir des organes de certains mammifères : on l'obtient actuellement en traitant les poumons de bovidés. Aussi les

préparations contiennent-elles des impuretés protéiniques qui sont susceptibles de donner des accidents de choc.

Cependant, ce facteur ne semble pas entrer en jeu souvent.

5^o **Considérations finales sur la pathogénie de ces accidents :**

Nous venons d'envisager plusieurs hypothèses au sujet de l'A. C. T. H.

En conclusion, nous pouvons affirmer que toutes entrent en jeu à tour de rôle. Cependant, certaines causes paraissent beaucoup plus importantes que les autres :

1^o *L'allergie à l'A. C. T. H. elle-même* : ce facteur semble très important ; il a d'ailleurs été prouvé, comme nous l'avons vu, par de nombreux faits.

2^o *Les impuretés protéiniques* semblent, elles aussi, une cause importante d'allergie à l'A. C. T. H.

3^o Les autres causes envisagées semblent négligeables.

Il est certain, d'autre part, que l'état du sujet intervient : il y a des sujets prédisposés. On retrouve souvent des antécédents allergiques. Ce sont fréquemment des asthmatiques.

Pour THORN (1953), l'hypersensibilité à l'A. C. T. H. peut être de deux types :

— *immédiate*, après quelques minutes d'une injection intra-musculaire ou intra-veineuse entraînant dyspnée paroxystique par bronchospasme, œdème angionévrotique, urticaire et de très rares cas de choc ;

— ou, plus rarement, *retardée*, survenant plusieurs heures après la thérapie par l'A. C. T. H.

Pour THORN, la réponse surrénalienne du sujet protège donc le patient à un degré extrême contre les phénomènes d'hypersensibilité, et c'est pour cette raison que les réactions sont beaucoup plus fortes si le sujet a une maladie d'Addison ou un syndrome de panhypopituitarisme.

CHAPITRE IV

Devenir des sujets allergiques à l'A.C.T.H. et conséquences thérapeutiques

ARNOLDSSON et ses collaborateurs poussèrent la minutie de leurs recherches à suivre pendant plusieurs mois 14 des malades dont nous avons déjà parlé, et à répéter sur eux les tests cutanés à l'A. C. T. H. à intervalles réguliers.

L'étude de ces tests est consignée dans le *tableau* n° V.

Une partie des réactions cutanées positives s'est avérée également positive à chacun des tests suivants. Pour l'autre partie, par contre, la réaction positive s'est éteinte au bout de quelque temps et est restée négative. Dans un cas même, où le malade était entré dans un grave état de choc, la réaction cutanée est redevenue négative au bout de quelques mois. Les anticorps disparaissent donc au bout d'un certain temps, tout au moins dans certains cas.

Il y a lieu, maintenant, d'effleurer la question, importante du point de vue clinique, de savoir ce que la sensibilité à l'A. C. T. H. représente pour l'effet thérapeutique, et dans quelle mesure le médecin peut en tenir compte dans sa thérapeutique. « Dans

TABEAU N° V

Tests cutanés à l'A. C. T. H. renouvelés

Malades n°	Premier test cutané	Test cutané après 6 mois	Test cutané après 12 mois	Test cutané après 18 mois
1	++	++	—	—
2	++	++	—	—
3	++	++	—	—
4	++	++	—	—
5	++	++	+	—
6	++	++	+	—
7	++	++	+	—
8	++	++	+	—
9	++	++	+	—
10	++	++	+	—
11	++	++	+	—
12	++	++	+	—
13	++	++	+	—
14	++	++	+	—

tous les cas que nous avons pu suivre, il ne nous a pas été donné jusqu'à maintenant d'observer que l'effet thérapeutique ait été plus faible. Même dans les cas présentant des symptômes nets d'allergie hormonale le traitement à l'A. C. T. H. a pu être repris au bout d'un certain temps sans rechutes allergiques. Chez les patients présentant un test cutané positif sans autre réaction anaphylactique, il n'a pas été nécessaire d'interrompre un traitement hormonal qui était en cours » (ARNOLDSSON).

Dans l'état actuel de la question, la sensibilisation à l'A. C. T. H., malgré son importance du point de vue théorique, ne semble pas revêtir une très grande importance du point de vue clinique pratique, surtout lorsqu'il s'agit de dyspnées asthmatiformes telles que nous les avons observées.

Quelques rares cas signalés dans la littérature ayant donné lieu à des réactions sévères, nous conduisent cependant à reconsidérer les indications de l'A. C. T. H. chez des patients allergiques. Le même résultat clinique peut en effet être obtenu, du moins dans la majorité des cas, par la cortisone et ses dérivés, ceux-ci permettant d'éviter les réactions anaphylactiques sévères.

En conclusion, nous redirons qu'il ne faut jamais accepter de prendre la responsabilité d'un traitement à l'A. C. T. H. au domicile du malade, car nous pensons que l'autorité et l'expérience d'un personnel spécialisé sont indispensables et qu'un traitement pratiqué en dehors du service hospitalier ou de la clinique présente des risques certains d'accidents.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nous venons d'envisager deux problèmes bien différents concernant les dyspnées paroxystiques :

Dans une première partie, nous avons essayé de montrer que les perfusions veineuses d'A. C. T. H. avaient un réel intérêt dans le traitement des dyspnées paroxystiques chez des insuffisants respiratoires chroniques. Les sept observations des malades que nous avons traités en font foi.

Nous connaissons déjà l'excellent résultat que nous pouvons obtenir de cette hormone dans le traitement de l'état de mal asthmatique. D'autres dyspnées peuvent d'ailleurs bénéficier de ce traitement, entre autres celles de la silicose.

Mais nous avons voulu mettre en relief un mode de traitement particulier par l'A. C. T. H. : celui de la perfusion veineuse prolongée.

Cette voie d'introduction présente de nombreux avantages, son action est soutenue et prolongée grâce à des doses minima actives pendant huit heures. L'action du médicament est donc régulière, et aussi plus constante.

Ses inconvénients sont mineurs. On a dit qu'elle favorisait les phénomènes d'infection et de thrombo-embolie, ceci est vrai, mais il est bien facile de parer à ces accidents en employant quasi-systématiquement les antibiotiques et l'héparine. La nécessité absolue d'hospitaliser le malade en vue du traitement est certainement l'inconvénient le plus grand, car il limitera le geste thérapeutique du médecin.

*
**

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons envisagé un cas de dyspnée paroxystique provoquée justement par une perfusion veineuse d'A. C. T. H.

Les accidents allergiques provoqués par l'A. C. T. H. sont d'observation très fréquente en clinique. Lorsqu'il s'agit d'urticaire on n'y prête que peu d'attention, tant cet incident est banal. Mais parfois les conséquences en sont sérieuses, comme dans l'observation de notre malade. Nous avons vu également que plusieurs cas mortels avaient été rapportés dans la littérature.

Les communications qui ont été faites sur de tels accidents sont cependant assez peu nombreuses. C'est pour cette raison que nous avons essayé de réunir, dans un même travail, la plus grande partie des rapports qui ont été faits sur un tel sujet.

*
**

Pour conclure, nous dirons que nous possédons dans la perfusion veineuse d'A. C. T. H. une arme de premier plan. Après un traitement presque sans risques, car de courte durée, elle est capable de conjurer les états les plus alarmants. Nous en avons vu quelques exemples.

Ces notions rejoignent celles que l'on sait déjà au sujet de l'A. C. T. H., à savoir que cette extraordinaire médication hormonale trouve son indication principale non pas tant dans les affections chroniques, auxquelles elle n'apporte qu'un soulagement souvent momentané, mais dans certains états aigus, tels que les dyspnées paroxystiques, où son action peut être alors spectaculaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBEAUX-FERNET. — L'année endocrinologique, 1956, p. 114.
2. ANTOS R.J. — Case of A.C.T.H. sensitivity. *Southwest medic.*, 1952, 33, 23.
3. ARNOLDSSON H. — Allergische Reaktionen auf A.C.T.H. *Acta allergologica*, 1955, VIII, 369.
4. BETZ H. — Anatomopathologie de l'allergie. *Bruxelles médical*, 1948, 9, 487.
5. BICKEL. — Emphysème et sclérose pulmonaire. *Médecine et Hygiène*, Genève, 312, 472, 10 décembre 1955.
6. BOULET P., SERRE H. et MIROUZE J. — Intérêt théorique et pratique de l'A.C.T.H. intraveineux. *Société médicale de Montpellier*, 1954, VI, 18.
7. BRICAIRE. — Perfusions intra-veineuses d'A.C.T.H. *Revue du Praticien*, 11 juin 1955, p. 1717.
8. CHARPIN et ZAFIROPOULO. — Thérapeutique dermatologique et allergologique. Masson, 1957, p. 152-154.
9. COHEN A.M. et EHRENFELD E.D. — Continuous intravenous administration of A.C.T.H. *Acta endocrinologica*, 1952, 10, 128.
10. DAVIES D.F. et WESTLAKE E.K. — Traitement par l'A.C.T.H. des poussées aiguës de bronchite chronique. *British Medical Journal*, 7 avril 1956, p. 780-782.
11. DECOURT. — Perfusions intra-veineuses d'A.C.T.H. *Annales d'endocrinologie*, 1955, p. 797.
12. DE GENNES L. — Comment traiter par l'A.C.T.H. Flammarion, 1955.
13. DE SÈZ. — Réactions allergiques à la cortisone et à l'A.C.T.H. *Revue du Rhumatisme*, 1952, 12, 172.
14. DE SÈZE. — A.C.T.H., cortisone et réactions allergiques. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 1952, 68, 850.
15. DI NARDO U. — Su alcuni casi di allergia all'A.C.T.H. *Folia allergologica*, 1955, 2, 477.

16. DUCHAINE J. — L'allergie clinique. *Bruxelles médical*, 1948, 9, 453.
17. EISALO A. — Fatal anaphylactic shock following corticotrophin. *Acta medica scandinavica*, 1956, 155, 1.
18. FEINBERG S.M. — Allergy to pituitary corticotrophic hormones. *J.A.M.A.*, 1951, 147, 40.
19. FRÉOUR P. et LAUMONIER L. — Conduite à tenir en face des bronchorrhées et des suppurations bronchiques chroniques. *Le Concours médical*, 14 avril 1956, p. 1681-1687.
20. GAUCHIER M. — Les incidents et les accidents de la cortisone et de l'A.C.T.H. *Le Concours médical*, 1951, 73, 3125.
21. HALE R. — Hypersensitiveness to human pituitary. *Ann. Allergy*, 1954, 12, 172.
22. HALPERN B.N. — Allergie à l'A.C.T.H. *Presse médicale*, 1957, 65, 723.
23. HILL B.H.R. — Death from corticotrophin. *Lancet*, 1954, I, (24), 1218.
24. HOLLEY H.L. et RISER W.H. — Les indications et les contre-indications de la cortisone et de l'A.C.T.H. *American Prat.*, 1952, V (3).
25. INTERBITZIN T. — Kutanallergische und Allgemein anaphylaktische Erscheinungen nach wiederholter A.C.T.H. Applikation. *Intern. Arch. Allergie*, 1954, 5, 68.
26. ISRAEL R., UZZAN D. et GILBERT J. — A propos de 30 cas de bronchopathies chroniques. Influence des corticoides associés aux antibiotiques sur la bronchorrhée et l'insuffisance respiratoire. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 1957, n° 9 et 10, p. 259.
27. JAYLE. — Perfusions intra-veineuses d'A.C.T.H. *Annales d'endocrinologie*, 1953, 14, 886.
28. LAGÈZE P. — *Revue lyonnaise de médecine*, 1956, t. IV, p. 600.
29. LECHAT P. — Incidents et accidents de la corticothérapie par injections parentérales. *Arch. Biol. méd. Sem. des Hôp. Path. et Biol.*, 1956, 32, 1353.
30. LECONTEDES FLORIS R. — Accidents et incidents de la corticothérapie surrénale. *Gazette médicale de France*, 1954, 61, 62.
31. LINQUETTE M., GOUDEMAND M. et PRUVOST P. — L'utilisation de l'A.C.T.H. par voie intra-veineuse. *Presse médicale*, 1951, 59, 1584.
32. LINQUETTE M., GOUDEMAND M. et PRUVOST P. — L'utilisation de l'A.C.T.H. en perfusions intra-veineuses continues. *Presse médicale*, 1952, 50, 117.
33. LOHMEYER G. — Hypophysensubstanz und A.C.T.H. als ursache allergischer Reactionen. *Allergie*, 1954, 3, (4), 27.

34. LOHMEYER G. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1954, 79, 27.
35. PASTEUR VALLÉRY-RADOT. — L'allergie hormonale. *Semaine des Hôpitaux*, 1958, 5, 267.
36. PASTEUR VALLÉRY-RADOT, LAROCHE Cl. et Coll. — Le traitement de l'asthme par la corticothérapie d'après 95 observations. *Presse médicale*, 1955, 60, 1043.
37. PASTEUR VALLÉRY-RADOT. — L'allergie hormonale. *Presse médicale*, 1957, 65, 723.
38. PASTEUR VALLÉRY-RADOT. — Les acquisitions médicales récentes. Flammarion, 1957, p. 5 à 16.
39. ROKAM J. — *Acta allergologica*, 1953, 6, 175.
40. SERAFINI U. — Le problème de la résistance à l'A.C.T.H. *Presse médicale*, 1957, 65, 2220.
41. SIMON F.A. et RYDER C.F. — Hypersensitiveness to pituitary extracts. *J.A.M.A.*, 1956, 106, 512.
42. SOLEM J.H. — Experience with the intramuscular, subcutaneous and intravenous administration of A.C.T.H. with the reference to the development of allergy and resistance. *Acta medica Scandinavica*, 1955, 153, (1), 53.
43. SUSSMAN N. — A.C.T.H. sensitivity. *Medical Times*, 1952, 80, 154.
44. SWIFT S. — Anaphylactic reaction from A.C.T.H. *Ann. Allergy*, 1954, 12, 172.
45. TURIAF et BLANCHON. — Cœur pulmonaire traité par Cortancyl et Hydrocortancyl. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 24 février 1956, p. 188.
46. VAN UFFORD W.J. Q. — Sudden death during prolonged treatment with A.C.T.H. *Intern. Arch. Allergy*, 1952, 3, 229.
47. WELLS G.C. — Les complications de la thérapeutique par l'A.C.T.H. *Revue de Lyon médical*, 1955, 4, (17), 703.
48. WEST H.F. — *Lancet*, 1951, 2, 226.
49. WILSON L. — Protein shock from intravenous A.C.T.H. *Lancet*, 1951, 2, 478.
50. ZARA M. — Les accidents de l'hormonothérapie cortico-surrénale. *Presse médicale*, 1953, 61, 1106.
51. ZELIGMAN I. — Allergic contact dermatitis due to pork corticotrophin. *J.A.M.A.*, 1952, 149, 263.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.	7
Première partie. — Traitement des dyspnées paroxys- tiques par les perfusions veineuses d'A.C.T.H.	9
Chapitre I. — Généralités sur l'A.C.T.H.	11
Chapitre II. — Utilisation de l'A.C.T.H. par voie vei- neuse : principes généraux.	15
Chapitre III. — Traitement des dyspnées paroxys- tiques par les perfusions veineuses d'A.C.T.H.	21
Chapitre IV. — Accidents thérapeutiques par l'A.C. T.H.	51
Chapitre V. — Contre-indications de l'A.C.T.H.	56
Deuxième partie. — Dyspnées paroxystiques provo- quées par les perfusions veineuses d'A.C.T.H.	59
Chapitre I. — Rappel sur la constitution de l'A.C. T.H.	61
Chapitre II. — Nature des accidents allergiques à l'A.C.T.H.	63
Chapitre III. — Pathogénie des accidents allergiques à l'A.C.T.H.	71
Chapitre IV. — Devenir des sujets allergiques à l'A.C.T.H. et conséquences thérapeutiques.	88
Conclusions générales.	91
Bibliographie.	93

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hyppocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la thèse ayant pour titre :

*Dyspnées paroxystiques et
perfusions veineuses d'A.C.T.H.*

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 10 juin 1958.

Le Professeur,
P. BOULET.

Vu :

Montpellier, le 10 juin 1958.

Le Doyen,
G. GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 11 juin 1958.

Le Recteur,
J.-F. ANGELLOZ.

*La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises
dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme
propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni
improbation.*

